

Aus der Fett- und Stoffwechselambulanz
(Leiter: Prof. Dr. med. W. Schwartzkopff)
an der Abteilung Medizinische Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin am Klinikum Charlottenburg

LANGZEITUNTERSUCHUNG ÜBER DIE WIRKUNG
EINER MEPINDOLOLMONO- BZW. MEPINDOLOL-
HYDROCHLOROTHIAZID-KOMBINATIONSTHERAPIE
AUF DEN RUHE- UND BELASTUNGSBLUTDRUCK, DIE
BLUTFETTE, DEN NÜCHTERNBLUTZUCKER UND DIE
HARNSÄURE

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Thomas Martin
aus Tuttlingen

1984

Aus der Fett- und Stoffwechselambulanz
(Leiter: Prof. Dr. med. W. Schwartzkopff)
an der Abteilung Medizinische Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin am Klinikum Charlottenburg

LANGZEITUNTERSUCHUNG ÜBER DIE WIRKUNG
EINER MEPINDOLOLMONO- BZW. MEPINDOLOL-
HYDROCHLOROTHIAZID-KOMBINATIONSTHERAPIE
AUF DEN RUHE- UND BELASTUNGSBLUTDRUCK, DIE
BLUTFETTE, DEN NÜCHTERNBLUTZUCKER UND DIE HARNSÄURE

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Thomas Martin
aus Tuttlingen

Referent: Professor Dr. med. W. Schwartzkopff
Korreferent: Professor Dr. med. W. Oelkers

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27.9.1984

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	Seite
a)	Rezeptortheorie der adrenergen Erregungsübertragung	5
b)	Der β -Adrenorezeptor: Lokalisation und Reaktion auf Stimulation	9
c)	β -Adrenorezeptorenblocker	11
d)	Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen einer Therapie mit β -Rezeptorenblockern	14
e)	Fragestellung	18
II.	METHODIK	21
a)	Kollektiv	21
b)	Substanzen	26
1.	Mepindolol	26
2.	Hydrochlorothiazid	27
c)	Versuchsplan	28
1.	Zeitlicher Ablauf	28
2.	Therapie und Therapieziel	30
3.	Aufnahme- und Ausschlußkriterien	31
d)	Labormethoden	32
1.	Fette	32
2.	weitere Laborparameter	32
e)	Ergometrie	33
f)	Auswertung	34
g)	Compliance	35
III.	ERGEBNISSE	37
a)	Studienabbrüche, Patientencompliance	37
b)	Ergometrie	38
1.	Blutdruck und Herzfrequenz	38
2.	Druckfrequenzprodukt	42
c)	Blutfette	44
1.	Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin	44
2.	Triglyzeride	46

d) Harnsäure	46
e) Körpergewicht und Blutzucker	47
f) Weitere Laboruntersuchungen und Sicherheitsparameter	49
g) Nebenwirkungen	49
IV. DISKUSSION	52
a) Literaturübersicht	52
b) Blutdruck, Herzfrequenz, Druckfrequenzprodukt	53
1. in Ruhe	54
2. unter ergometrischer Belastung	56
c) Serumlipide	59
1. Triglyzeride	61
2. Gesamt- und LDL-Cholesterin	68
3. HDL-Cholesterin	72
4. Bewertung	74
d) Harnsäure	77
e) Blutzucker	79
f) Nebenwirkungen und Verträglichkeit	80
V. ZUSAMMENFASSUNG	83
VI. LITERATURVERZEICHNIS	88
VII. ANHANG (TABELLEN)	118

I. EINLEITUNG

=====

a) REZEPTORTHEORIE DER ADRENERGEN ERREGUNGSÜBERTRAGUNG

Im Jahre 1910 wurde von BARGER und DALE der Begriff Rezeptor gebraucht, um die Wirkung sympathomimetischer Amine zu beschreiben, als deren beachtenswerteste Eigenschaft sie die selektive Wirkung auf bestimmte Zellen sahen. "There must evidently be something in these cells, or connected with them and them only, which has a strong affinity for these amines". Sie folgerten, daß die unterschiedlich lokalisierten Wirkungen der sympathomimetischen Amine an die Existenz eines "spezifisch chemical receptors" gebunden sind(19).

Bereits 1906, als DALE den sog. Adrenalinumkehrereffekt beschrieb - Mutterkornalkaloide antagonisieren die erregende myotrope Wirkung des Adrenalins, die muskelentspannende Wirkung und auch die Wirkung auf die Herzfrequenz wird in entsprechenden Dosen nicht beeinflusst - war er nahe daran, AHLQUIST'S binäre Rezeptoretheorie vorwegzunehmen (55).

Jedoch nahm er künftig keinen Bezug mehr auf seine Rezeptortheorie. Arbeitshypothese wurde vielmehr die Theorie von CANNON und ROSENBLUETH, daß an den sympathischen Nervenendigungen eine Transmittersubstanz A freigesetzt wird, die sich dann entweder mit einer erregenden Substanz E oder einer inhibitorischen Substanz I verbindet (Sympathin E und Sympathin I) und daß diese Komplexe ihre Wirkungen in den Geweben ausüben (48).

1948 veröffentlichte AHLQUIST seine Rezeptortheorie, die von der Annahme zweier unterschiedlicher Typen von adrenotropen Rezeptoren, den Alpha- und Beta-Rezeptoren, ausging, wobei die Alpha-Rezeptoren eine Vasokonstriktion bewirken, während die Beta-Rezeptoren zu einer Steigerung der Herzfrequenz, der Herzkraft sowie einer Broncho- und Vasodilatation führen(1). Es dauerte jedoch noch 10 Jahre, bis POWELL und SLATER mit ihrer Arbeit über die β -blockierende Wirkung von Dichloriso-

proterenol - der ersten β -Rezeptoren blockierenden Substanz
 - der Rezeptorentheorie zum Durchbruch verhalfen (160).

Diese funktionelle Klassifizierung wurde 1967 von LANDS et al. noch weiter ausgebaut. Sie konnten zeigen, daß die Beta-Adrenorezeptoren nicht identisch sind, sondern in β_1 - und β_2 -Rezeptoren unterteilt werden können. Ausschlaggebend für diese neue Klassifizierung waren Befunde, die mit der AHLQUIST'schen Rezeptortheorie nicht hinreichend erklärt werden konnten. So z. B. kommt es durch Norepinephrin und α -Norepinephrin zu einer deutlichen Steigerung der Herzfrequenz, während die bronchodilatatorische und die Uterus relaxierende Wirkung nur schwach ist, obwohl alle drei Organe β -Rezeptoren besitzen (117).

Eine Ausdehnung dieser Untersuchungen auf andere Organsysteme zeigte eine hohe Korrelation der sympathomimetischen Wirkungen auf das Herz (Inotropie und Chronotropie), den Dünndarm und die Lipolyse. LANDS ordnete diese Wirkungen dem Typ β_1 zu. Davon zu unterscheiden sind die Wirkungen auf Uterus, Zwerchfell, Bronchien und Blutgefäße, die von β_2 -Rezeptoren vermittelt werden. Ermittelt wurden diese Ergebnisse mit Sympathomimetika, die durch Substitution von Alkylgruppen an das 1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-aminoäthanolgrundgerüst in ihrer sympathomimetischen Aktivität modifiziert wurden. Diese in ihrer Struktur variierten β -Mimetika zeigten eine unterschiedliche Wirksamkeit auf die verschiedenen Organe (118). Zur Interpretation dieser Befunde postulierte LANDS zwei Rezeptortypen (β_1 und β_2), die mit unterschiedlicher Intensität auf die entsprechenden sympathomimetischen Amine ansprechen. "Two distinct types of receptor populations can be distinguished by exposure to structurally varied sympathomimetic amines" (LANDS, 1967 p. 2241).

Mit der Entwicklung selektiver, auf die β_1 - oder β_2 -Rezeptoren wirkender Substanzen wurde diese Einteilung bestätigt.

TAB. 1 β -Sympathomimetika

SUBSTANZ	Rezeptor-stimulation
Isoprenalin	$\beta_1 + \beta_2$
Orciprenalin	
Tazolol	β_1
Prenalterol	
Salbutamol	β_2
Terbutalin	
Fenoterol	
Rimiterol	

TAB. 2 β -Rezeptorenblocker

SUBSTANZ	Rezeptor-blockade	intrinsische Aktivität
Propranolol		
Sotalol	$\beta_1 + \beta_2$	nein
Timolol		
Alprenolol		
Oxprenolol	$\beta_1 + \beta_2$	ja
Pindolol		
Metoprolol		
Tolamolol	β_1	nein
Atenolol		
Practolol	β_1	ja
Butoxamin	β_2	?

(Nach: K.-E. ANDERSSON, 1980)

Eine noch weitergehende Differenzierung wurde 1977 von BONELLI vorgeschlagen. In einem Dosis-Wirkungsvergleich von Propranolol und Mepindolol auf Isoproterenolstimulation fand er eine im Vergleich zu Propranolol stärkere Hemmwirkung des Mepindolols auf die Herzfrequenz und eine geringere negativ inotrope Wirkung. Als Ursache dieser Wirkungsdissoziation, d. h. der unterschiedlichen Wirkung des Mepindolols auf Herzfrequenz und Inotropie wurde von ihm eine Unterteilung des sog. β_1 -Rezeptors in zwei unterschiedliche Rezeptortypen angenommen: Einen β_1 -Rezeptor mit Wirkung auf die Herzfrequenz und einen β_1 -Rezeptor mit einer vorwiegend positiv inotropen Wirkung (36). Diese pharmakologische Trennung der über die β -Rezeptoren vermittelten chronotropen und inotropen Wirkung wurde auch von CARLSSON et al. beschrieben, der allerdings im Vorkommen von β_1 - und β_2 -Rezeptoren am Herzen und deren unterschiedlichem Verteilungsmuster die mögliche Ursache dieser Wirkungsdissoziation sah (49).

Einen sowohl gedanklich als auch experimentell interessanten Ansatz zur Aufklärung der Struktur und Wirkungsweise von Adrenorezeptoren beinhaltet die Arbeit von KUNOS und NICKERSON. In einer Untersuchung am Froschherzen fanden sie, daß der

stimulierende Effekt von Adrenalin bei einer Temperatur von 23° C durch β -Blocker gehemmt wurde, während er bei 14° C durch α -Rezeptoren-Antagonisten blockiert werden konnte. Dies deutet auf eine enge funktionelle und möglicherweise auch morphologische Beziehung der α - und β -Rezeptoren hin. Möglicherweise repräsentieren diese zwei Rezeptortypen auch die allosterische Konfiguration einer einzigen Struktur (114).

Rückblickend läßt sich sagen, daß die Rezeptortheorie der adrenergen Erregungsübertragung nicht nur ein Verständnis der unterschiedlichen Wirkungsqualitäten von adrenotropen Substanzen ermöglicht hat, sondern auch zur Entwicklung und Anwendung sympathomimetischer und sympatholytischer, α - und β -Rezeptoren stimulierender und blockierender Substanzen geführt hat. Diese haben einen wichtigen Stellenwert bei der Therapie unterschiedlichster Erkrankungen.

b) DER β -ADRENOREZEPTOR: Lokalisation und Reaktion auf Stimulation

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Verteilung der β -Rezeptoren sowie über die Reaktion auf ihre Stimulation, wobei betont werden muß, daß weder die Aufzählung der Organe oder Zellsysteme noch die der von β -Rezeptoren vermittelten Wirkungen vollständig ist.

Tab. 3: Verteilungsmuster adrenerger Rezeptoren in einzelnen Erfolgsorganen

Organ	Rezeptor	Reaktion auf Rezeptor-Stimulation
Herz	$\beta_1 > \beta_2$	Herzfrequenz $\uparrow$ Kontraktilität $\uparrow$ AV-Überleitungsgeschwindigkeit $\uparrow$
Koronararterien	$\beta_2 > \beta_1$	Dilatation
periphere Arterien	α	Konstriktion
(der Skelettmuskulatur)	$\beta_2 > \beta_1$	Dilatation
Bronchialmuskulatur	α	Konstriktion
Magen-Darmtrakt	$\beta_2 > \beta_1$	Dilatation
	α und β	Abnahme von Tonus und Motilität
Uterus	$\beta_2 > \beta_1$	Relaxation
Pankreas	α	verminderte Insulinsekretion
	β (β_2)	verstärkte Insulinsekretion
Leber	β (β_2)	Glykogenolyse
Fettgewebe	β (β_2)	Lipolyse

(nach SCHÜREN und PALM, 1981)

Bezüglich der β -Rezeptoren des zentralen Nervensystems sowie der Anwendung β -blockierender Pharmaka in der Neurologie und Psychiatrie verweise ich auf die zusammenfassende Arbeit von FLORU (68).

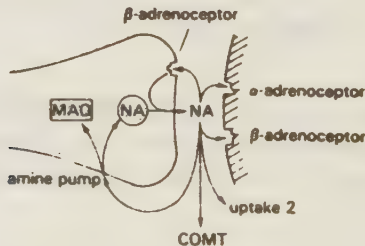
Da sich die hier vorgelegte Arbeit schwerpunktmäßig mit den Auswirkungen einer β -Blockade auf den Stoffwechsel und den Blutdruck befaßt, werden die metabolischen Wirkungen der Katecholamine sowie die adrenerge Erregungsübertragung an der Synapse zusätzlich dargestellt.

Tab. 4: Beeinflussung von Stoffwechselvorgängen durch das sympathische Nervensystem

Metabolischer Vorgang	Sympathische Rezeptoren +: Aktivierung; 0: Hemmung		
	α	β_1	β_2
Insulinsekretion	0	(+)	+
Leber	+	(+)	+
Glykogenolyse			
Muskel		(+)	+
Freie Fettsäuren und Glycerol (=Lipolyse)	(+)	+	(+)
Reninsekretion		+	(+)
$T_4 \rightarrow T_3$		(+)	+
Sekretion von Parathormon, Calcitonin, Glucagon		(+)	+

(nach LOHMANN, 1981)

Abb. 1: Adrenerge Erregungsübertragung im synaptischen Spalt



(nach ANDERSSON, 1980)

Das aus der präsynaptischen Nervenendigung freigesetzte Noradrenalin entfaltet neben der Wirkung auf die α - und β -Rezeptoren

der Effektorzelle auch einen Rückkoppelungseffekt auf die präsynaptischen Rezeptoren. Erregung des präsynaptischen α -Rezeptors hemmt die weitere Noradrenalinausschüttung, während die präsynaptische β -Stimulation die Noradrenalinausschüttung fördert. Möglicherweise ist dieser Mechanismus an der Blutdrucksenkung durch β -Blocker beteiligt (7).

Die Reaktion auf Rezeptorstimulation läßt sich schematisch wie folgt gliedern:

1. Bindungen des Agonisten
2. Wirkungsvermittlung auf zellulärer Ebene
3. Reaktionen der Zelle

Ausführlicher dargestellt bedeutet dies, daß nach der Identifikation einer spezifischen Substanz deren Bindung an den Rezeptor erfolgt - die adrenergen Rezeptoren sind membranständige Makromoleküle (151) - wobei diese Bindung von verschiedenen Faktoren einschließlich der sterischen Konfiguration abhängig ist. Funktionell kann diese Bindung durch die Affinität und die intrinsische Aktivität des entsprechenden Pharmakons charakterisiert werden, wobei die Affinität ein Maß der Reaktions- oder Bindungsstärke mit der Haftstelle (7, 202) und die intrinsische Aktivität ein Maß für die Wirkstärke ist.

Ergänzend ist zu sagen, daß im menschlichen Fettgewebe vermutlich auch α -Rezeptoren an der Regulation der Lipolyse beteiligt sind, wobei deren Stimulation die Lipolyse hemmt, während sie durch α -Blockade stimuliert wird (47).

c) β -Adrenorezeptorenblocker

Der Definition nach sind β -Adrenorezeptorblocker Substanzen, die mit Katecholaminen in einem kompetitiven Wirkungsantagonismus um den spezifischen Rezeptor konkurrieren. Seine Konzentration am Wirkort und seine Affinität zum Rezeptor bestimmen das Ausmaß, in welchem der Agonist aus seiner Rezeptorbindung verdrängt wird (176). Chemisch leiten sich die β -Re-

zeptorenblocker von dem β_1 - β_2 -Sympathomimetikum Isoprenalin ab, dem chemisch eine N-Isopropyl-Äthanolaminstruktur zugrunde liegt (167). Neben ihrer β -antagonisierenden Wirkung zeichnen sich die β -Rezeptorenblocker durch folgende Eigenschaften aus:

- a) Wirkstärke
- b) Selektivität
- c) intrinsische sympathomimetische Aktivität
- d) membranstabilisierende Wirkung

zu a) Wirkstärke:

Die relative Wirkstärke eines β -Rezeptorenblockers wird durch die Hemmung einer β_1 - β_2 -Agonistenstimulation - z. B. Isoprenalin - ermittelt. Bezugspunkt ist dabei das Propranolol, dessen Wirkstärke mit 1 festgelegt ist. Im wesentlichen maßgebend für die Intensität und Dauer der β -antagonisierenden Wirkung eines β -Rezeptorenblockers ist der Ersatz der Dihydroxyphenylgruppe des Isoprenalins durch aromatische oder heterozyklische Reste (129).

zu b) Selektivität:

Nicht alle β -rezeptorenblockierenden Substanzen haben die gleiche Affinität zu β_1 - und β_2 -Rezeptoren, vielmehr gibt es Verbindungen, deren Hemmwirkung auf die β_1 -Rezeptoren größer ist als auf die β_2 -Rezeptoren, die sogenannten kardioselektiven Blocker. Kardioselektiv deshalb, weil die β -rezeptorenblockierende Wirkung am Herzen durch die größere Anzahl von β_1 -Rezeptoren stärker ist als an Organen mit vorwiegend β_2 -Rezeptoren. Zum Beispiel zeigen Acebutolol, Atenolol, Metoprolol und Practolol nach Isoprenalin-Stimulation eine 50 - 100fach stärkere Hemmwirkung am Herzen - $\beta_1 > \beta_2$ - als auf die glatte Muskulatur der Bronchien oder der Blutgefäße, wo sich vorwiegend β_2 -Rezeptoren befinden (197). Bemerkenswert ist, daß diese Selektivität relativ ist, nur in niedrigen Konzentrationsbereichen gewährleistet und bei Dosiserhöhung verlorengeht (176).

zu c) Intrinsische sympathomimetische Aktivität:

Als intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) wird die sympathomimetische Eigenwirkung eines β -Rezeptorenblockers bezeichnet. Die chemische Strukturverwandschaft zu dem Isoprenalin erklärt, weshalb der Antagonist häufig auch die Wirkungsqualität des Agonisten in abgeschwächter Form besitzt. Pharmakodynamisch zeigen β -Blocker mit ISA eine geringere Abnahme der Herzfrequenz und der Inotropie (38, 91, 135, 163, 174). Unter hoher Dosierung fand GÜLKER sogar einen Anstieg der Herzfrequenz (87). Allerdings lassen sich diese Unterschiede zwischen β -Rezeptorenblockern mit und ohne ISA nur in Ruhe, nicht dagegen unter den Bedingungen eines erhöhten adrenergen Antriebes nachweisen (40). Neben der sympathomimetischen Wirkung am Herzen beeinflusst die ISA auch verschiedene Stoffwechselfvorgänge: Stimulation der basalen Lipolyse mit Anstieg der freien Fettsäuren, der Glykogenolyse mit Anstieg des Blutzuckers sowie der Reninsekretion (77, 93, 174, 176).

zu d) Membranstabilisierende Wirkung:

Eine unspezifische, d. h. von der β -blockierenden Wirkung unabhängige Eigenschaft ist die membranstabilisierende bzw. lokalanaesthetische Komponente, die auch als chinidinähnliche Wirkung bezeichnet wird. Sie ist deswegen unspezifisch, weil sie von der β -blockierenden Wirkung unabhängig ist und sich in gleicher Stärke sowohl bei den rechts- als auch bei den linksdrehenden Stereoisomeren findet, obwohl nur die L-Konfiguration eine ausgeprägte Hemmung der β -Rezeptoren zeigt (90, 144). Klinisch ist dieser membranstabilisierende Effekt, der auf das Aktionspotential eine chinidinartige Wirkung ausübt, ohne Bedeutung, da die erforderlichen Plasmakonzentrationen in therapeutischen Dosierungen nicht erreicht werden (135). Auch der antiarrhythmische Einfluß der β -Rezeptorenblocker ist nahezu ausschließlich auf die adrenerge Blockade und nicht auf die membranstabilisierende Wirkung zu beziehen: β -Blocker mit unterschiedlicher Membranwirkung zeigen bei äquipotenter Dosierung eine identische antiarrhythmische Potenz (176).

d) Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen
einer Therapie mit β -Rezeptorenblockern

Entsprechend ihrer Wirkungen

- Abnahme der Herzfrequenz in Ruhe und bei Belastung
- Abnahme des Herzminutenvolumens
- Abnahme des arteriellen Blutdruckes
- Abnahme des linksventrikulären Füllungsdruckes
- Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches

sind β -Rezeptorenblocker bei folgenden Erkrankungen indiziert:

1. Hypertonus
2. Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt
3. Tachykarde Herzrhythmusstörungen:
 Sinustachykardie,
 hyperkinetisches Herzsyndrom,
 supraventrikuläre paroxysmale Tachykardie,
 Tachyarrhythmia absoluta,
 tachykarde ventrikuläre und supraventrikuläre
 Extrasystolie,
 Belastungsextrasystolie
4. Hyperthyreose
5. Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

Weitere klinische Anwendungsgebiete gibt es in der Augenheilkunde - z. B. bei Glaukompatienten senkt systemische und lokale β -Blockergabe den Augeninnendruck -, bei neurologisch-psychiatrischen Krankheitsbildern - Tremor, symptomatische Angstzustände, Psychosen, Migräne - wobei diese sowie die folgenden Indikationen durchaus umstritten sind:

Phaeochromozytom (2)
 Insulinom (144).

Ebenso die Relevanz der von PONARI et al. (159) gefundenen Herabsetzung der Blutviskosität und die von BUCHER und STUCKI (45) beschriebene verminderte Thrombozytenaggregation.

Im Hinblick auf unerwünschte Nebenwirkungen muß zwischen absoluten und relativen Kontraindikationen unterschieden werden.

- a) Absolute Kontraindikationen sind:
 manifeste Herzinsuffizienz,
 Sick-Sinus-Syndrom,
 AV-Block II. und III. Grades,
 kardiogener Schock,
 Asthma bronchiale,
 Äthernarkose (2, 176).
- b) Relative Kontraindikationen sind:
 latente Herzinsuffizienz,
 Sinusbradykardie, Herzfrequenz unter 50/min,
 chronisch obstruktive Lungenerkrankung,
 insulinpflichtiger Diabetes mellitus,
 arterielle Verschlußkrankheit,
 Morbus Raynaud,
 Muskelkrämpfe,
 Depressionen (88).

Während sich bei den unter a) aufgeführten Krankheitsbildern eine β -Blockertherapie verbietet, ist in der Gruppe der relativen Kontraindikationen durch die Wahl einer geeigneten Substanz (z. B. β -Blocker mit ISA oder β_1 -Spezifität) bzw. einer adäquaten Zusatztherapie (z. B. Digitalis und/oder Diuretika) oft eine entsprechende Therapie möglich.

Nebenwirkungen:

Übereinstimmend wird - Beachtung der Kontraindikation vorausgesetzt - von mehreren Autoren eine durchschnittliche Nebenwirkungsrate von etwa 10 % angegeben (46, 88, 193). GREENBLATT und KOCH-WESER (85) veröffentlichten 1974 eine Untersuchung über die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei 797 Patienten, die mit Propranolol behandelt wurden:

An 1. Stelle stehen gastrointestinale Störungen, die bei etwa 11 % der Patienten auftraten, gefolgt von peripheren Durchblutungsstörungen in etwa 6 %. Etwa gleich häufig tritt eine Herzinsuffizienz auf. Schlafstörungen fanden sie in 4 %.

Es soll jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß die Rate relativ harmloser Nebenwirkungen je nach Art des Betablockers auch deutlich größer sein kann. Zum Beispiel fanden BRECHT et al. (43) unter Pindolol, einer Substanz mit ISA, daß bei 11/18 der Patienten erstmalig Schlafstörungen auftraten. Insgesamt besteht aber Übereinstimmung, daß die überwiegende Mehrzahl der Nebenwirkungen gut tolerierbar und auch meist nur vorübergehend sind (65, 88, 111, 121). Vital bedrohliche Situationen unter β -Blockade (kardiogener Schock, Bradykardie bei AV-Block III. Grades, Lungenödem) fanden sich sehr viel seltener. Nach STURM (187) liegen sie unter 0,1 %. In einem Bericht des Boston Collaborativ Drug Surveillance Program (84) fanden sich bei 8 von 268 behandelten Patienten (~ 3 %) schwerwiegende Nebenwirkungen: 3 Patienten entwickelten ein Lungenödem, je 1 Patient eine totale AV-Blockierung und eine Bradycardie mit Angina pectoris Symptomatik. GUGLER (88) unterteilt die Nebenwirkungen in unspezifische, das heißt uncharakteristische (Typ I) und spezifische, das heißt in einem meist gesichertem Zusammenhang mit der β -Blockade stehende Nebenwirkungen, wobei der Typ IIa für die nicht bedrohlichen und der Typ IIb für die bedrohlichen Formen steht.

Tab. 5: Unspezifische Nebenwirkungen der β -Rezeptorenblocker (Typ I)

Kopfschmerzen	
Müdigkeit	
Gastrointestinale	Übelkeit
Beschwerden	Epigastrischer Druck
	Krampfartige Schmerzen
	Durchfall
Hauterscheinungen	Erythem
	Maculopapulöses Exanthem
	Urticaria
	Erythema exsudativum multiforme
Thrombopenie	
Leukopenie	
Hämolytische Anämie	

Umstritten ist die Einordnung der gastrointestinalen Beschwerden, denen zum einen unspezifische, ja sogar unter Placebo-

medikation vorkommende Ursachen zugrunde liegen, die aber auch als Ausdruck verstärkter Darmmotilität unter β -Rezeptorenblockade angesehen werden können (88).

Tab. 6: Spezifische, wenig bedrohliche Nebenwirkungen der β -Rezeptorenblocker (Typ IIa)

Hypoglykämie
Depression
Schlaflosigkeit
Alpträume
Halluzinationen
Muskelschwäche
Muskelkrämpfe
Kalte Extremitäten
Raynaud-Phänomen
Claudicatio intermittens

Nicht vollständig aufgeführt sind in dieser Tabelle die spezifischen Stoffwechselwirkungen der β -Rezeptorenblocker, z.B. der Einfluß auf die Serumlipide - der in dieser Arbeit mit untersucht werden soll -, den Glukosestoffwechsel, die Renin-, Insulin- und Noradrenalinsekretion sowie den Thyroxinstoffwechsel (58, 72, 89, 91, 101, 109, 111, 116, 124, 127, 133, 197, 198, 211), wobei die klinische Relevanz bisher, bis auf Ausnahmen - Diabetiker und Patienten mit Hyperthyreose - nicht belegt ist (61, 103, 116, 124, 134, 196). Zentralnervöse Nebenwirkungen sind Depressionen, Schlaflosigkeit, Alpträume und Halluzinationen. Sie sind in vermehrtem Maße bei stark fettlöslichen Substanzen anzutreffen. Außerdem scheinen bei β -Rezeptorenblockern mit starker ISA vermehrt Alpträume und Halluzinationen aufzutreten (43, 88). Entsprechend der Hemmung der über β_2 -Rezeptoren vermittelten Vasodilatation der peripheren Gefäße kommt es unter nicht selektiver Blockade eher zu peripheren Durchblutungsstörungen mit Raynaud-Phänomen und Claudicatio intermittens (197).

Tab. 7: Spezifische, potentiell bedrohliche Nebenwirkungen der β -Rezeptorenblocker (Typ IIB)

Herzinsuffizienz
Hypotonie
Bradykardie
AV-Überleitungsstörung
Bronchiale Obstruktion

Unter folgenden Bedingungen löst β -Rezeptorenblockade eine Herzinsuffizienz aus:

1. Wenn nur der gesteigerte Sympathikustonus noch in der Lage ist, eine ausreichende Herzarbeit aufrecht zu erhalten.
2. Wenn nur die hohe Frequenz ein ausreichendes Herzzeitvolumen garantieren kann (88).

Eine Verlangsamung der AV-Überleitung wird in erster Linie bei bereits vorbestehender Schädigung des Reizleitungssystems beobachtet, wobei Blockierungen I. oder II. Grades in einen AV-Block III übergehen können. Bezüglich dieser Nebenwirkungen sowie wegen ihrer wenig bradykardisierenden Effekte sind Substanzen mit ISA vorteilhaft.

Insgesamt kann durch die Wahl des geeigneten Betablockers in Abhängigkeit von den individuellen Voraussetzungen des Patienten das Auftreten unerwünschter Wirkungen vermindert werden.

e) Fragestellung

Obwohl der erste kommerzielle β -Rezeptorenblocker schon seit 1962 im Handel ist, haben diese Substanzen eigentlich erst in den vergangenen 5-10 Jahren ihre wesentliche Bedeutung erlangt. Während ursprünglich die Indikation zur β -Blockade hauptsächlich tachykarde Herzrhythmusstörungen waren, hat sich die gute Wirkung auf den Ruhe- und besonders auch auf den Belastungsblutdruck als weiteres therapeutisches Anwendungsgebiet nur zögernd durchgesetzt. Z. B. wurde Propranolol in den USA erst 1976 als antihypertensives Medikament freigegeben. Auch wegen ihrer guten Verträglichkeit und der rela-

tiv geringen Nebenwirkungen sind sie heute - besonders bei jüngeren Patienten - Mittel der Wahl bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie.

Hierbei wird aber oft nur das Verhalten des Druckes in Ruhe, d. h. im Sitzen oder im Liegen gemessen. Viel bedeutsamer - auch im Hinblick auf die Beurteilung der sogenannten Grenzwerthypertonie - als die Darlegung des Ruheblutdruckes unter einer Therapie ist jedoch das Verhalten des Blutdruckes unter körperlicher Belastung, da hier z. T. Blutdruckspitzen erreicht werden, die durchaus die potentielle Gefahr cerebrovasculärer Ereignisse bzw. eines akuten Linksherzversagens in sich tragen. Deshalb sollte angestrebt werden, Blutdruckkontrollen auch unter reproduzierbarer körperlicher Belastung durchzuführen. Hierbei kommt es darauf an herauszufinden, inwieweit Betablocker allein oder in Kombination mit einem Saluretikum einen günstigen Effekt auf das Blutdruckverhalten ausüben.

Es war somit naheliegend, eine Studie durchzuführen, bei der in kurzfristigen Abständen nicht nur der Blutdruck im Liegen, sondern auch während einer an den Patienten adaptierten individuellen Belastung vor und nach Betablockergabe bzw. vor und nach Gabe einer Kombinationstherapie gemessen wurde.

Hierbei kam es nicht auf den Vergleich der beiden Kollektive an, sondern grundsätzlich auf die Feststellung, ob unter dieser Mono- bzw. Kombinationstherapie bei zwei Hypertoniekollektiven mit deutlich unterschiedlichen Blutdruckausgangswerten in Ruhe und unter körperlicher Belastung eine ausreichende Senkung des Blutdruckes unter den gewählten Versuchsbedingungen über einen Zeitraum von mindestens 1 Jahr zu erzielen ist.

Mit der Erforschung der über die β -Rezeptoren vermittelten Wirkungen wurden auch die oben erwähnten metabolischen Effekte der β -Rezeptorenblocker gesehen. Dabei sind Veränderungen,

die zu einem erhöhten atherosklerotischen Risiko führen, von besonderem Interesse, weil die Hypertonie selbst einen Risikofaktor darstellt und somit ein vorteilhafter Effekt der Blutdrucksenkung durch die Zunahme anderer Risikofaktoren - Hyperlipoproteinämie, Anstieg des Blutzuckers oder der Harnsäure - aufgehoben bzw. vermindert werden könnte.

Daß neben der Hypertonie die koronare Herzkrankheit ein wichtiges Indikationsgebiet darstellt, betont die klinische Relevanz einer Untersuchung über metabolische Veränderungen unter β -Rezeptorenblockade. Ein umfangreiches Schrifttum belegt die diesbezügliche Forschung, wobei besonders im Hinblick auf das Verhalten der Serumlipide unter Betablockergabe widersprüchliche Ergebnisse publiziert wurden.

Da sich die überwiegende Mehrzahl dieser Arbeiten auf akute Änderungen von Blutdruck, Herzfrequenz und Parametern des Stoffwechsels bezog, soll die vorliegende Arbeit die Wirkung einer chronischen β -Rezeptorenblockade untersuchen, wobei zu den folgenden Fragen Stellung genommen werden soll:

1. Verhalten von Blutdruck, Herzfrequenz und Druckfrequenzprodukt in Ruhe und bei Belastung,
2. Verhalten der Serumlipide: Triglyzeride, Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin,
3. Verhalten von Blutzucker und Harnsäure sowie Verträglichkeit und Nebenwirkungen

unter einer Langzeittherapie mit Mepindolol, einem nicht selektiven β -Rezeptorenblocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität sowie einer Kombinationstherapie von Mepindolol und Hydrochlorothiazid.

II. Methodik

=====

a) Kollektiv

In die Studie wurden 30 Patienten aufgenommen, die in Tab.8 aufgelistet sind. Es handelt sich hierbei um 20 Männer und 10 Frauen im Alter von 38-73 Jahren. 13 Patienten (Gruppe A) erhielten die Mono-, 17 die Kombinationstherapie (Gruppe B). Die Zahl der männlichen Personen betrug in Gruppe A $n = 8$, in Gruppe B $n = 12$. Von diesen 30 Patienten hatten 5 eine Belastungshypertonie und 23 einen Ruhehochdruck, der selbstverständlich unter körperlicher Belastung deutlich verstärkt wurde. 2 Patienten wurden wegen pectanginöser Beschwerden mit Betablockern therapiert.

Die an der Untersuchung teilnehmenden Personen waren z. T. nicht frei von Stoffwechselstörungen wie Hyperlipoproteinämie und Diabetes mellitus, wobei letzterer auch in Kombination mit einer sekundären Hyperlipoproteinämie vorkam. Das Verhältnis der Patienten ohne und mit Stoffwechselstörungen betrug 14 : 16.

TAB. 8: Testkollektiv

Pat.Nr.	Intt.	Geschl.	Alter	Gewicht	Größe	Diagnosen	Medikation	weitere Medikation
1	H.G.	w	61	70,0	170	Belastungshypertonus, koron. Herzkrankheit, Hyperlipoproteinämie Typ IV	Mepindolol 2 x 2,5 mg	Digitalisglykosid Nitropräparat bei Bedarf
2	R.L.	w	61	69,0	160	Hypertonus, Zust. nach Vor-derwandinfarkt	Mepindolol 2 x 2,5 mg	keine
3	Sch.T.	m	49	90,0	176	Belastungshypertonus	Mepindolol 2 x 2,5 mg	keine
4	L.M.	w	57	76,0	167	Belastungshypertonus	Mepindolol 2 x 2,5 mg	keine
5	D.L.	m	60	86,0	171	Hypertonus, koronare Herzkrankheit	Mepindolol 2 x 5 mg	keine
6	L.A.	w	70	63,0	156	Hypertonus, Zust. nach Myokardinfarkt	Mepindolol 2 x 2,5 mg	Nitropräparat bei Bedarf
7	H.G.	m	50	80,0	175	Hypertonus	Mepindolol 2 x 2,5 mg	keine
8	N.H.	m	52	76,0	173	Hypertonus	Mepindolol 2 x 2,5 mg Esidrix 1 x 25 mg	keine
9	B.R.	m	73	80,0	189	Hypertonus, Diabetes mell. Hyperlipoproteinämie Typ IV	Mepindolol 2 x 2,5 mg Esidrix 1 x 25 mg	Digitalisglykosid orales Antidiabetikum

Pat.Nr.	Init.	Geschl.	Alter	Gewicht	Größe	Diagnosen	Medikation	weitere Medikation
10	H.U.	w	61	77,0	162	Belastungshypertonus, Diab. mell., Hyperlipoproteinaämie Typ IV	Mepindolol 2x2,5 mg Esidrix 1 x 25 mg	orales Antidiabetikum
11	F.E.	w	65	63,0	147	Hypertonus, koronare Herzkrankheit, Zust. n. Myokardinfarkt	Mepindolol 2x2,5 mg Esidrix 1 x 25 mg	keine
12	V.I.	w	53	84,0	162	Hypertonus, Hyperlipoproteinaämie Typ Iia	Mepindolol 2 x 5 mg	Lipanthyl
13	K.G.	m	38	90,0	168	Hypertonus, Zust. n. Myokardinfarkt	Mepindolol 2 x 5 mg	keine
14	E.K.	m	59	88,0	170	Hypertonus, koronare Herzkrankheit, Hyperlipoproteinaämie Typ IV	Mepindolol 2 x 5 mg Esidrix 1 x 25 mg	Cedur
15	R.I.	w	69	45,0	150	Hypertonus, Hyperlipoproteinaämie Typ Iia	Mepindolol 2 x 5 mg Esidrix 1 x 25 mg	Digitalisglykosid Lipanthyl
16	B.H.	m	53	106,0	181	Hypertonus, Hyperlipoproteinaämie Typ IV	Mepindolol 2 x 2,5 mg Esidrix 1 x 25 mg	keine
17	Sch.G.	m	62	78,0	170	Belastungshypertonus, Hyperlipoproteinaämie Typ Iib	Mepindolol 2 x 2,5 mg	Digitalisglykosid Dusodril
18	H.H.	m	56	86,0	186	Hypertonus	Mepindolol 2 x 5 mg Esidrix 1 x 25 mg	keine

Pat.Nr.	Intl.	Geschl.	Alter	Gewicht	Größe	Diagnosen	Medikation	weitere Medikation
19	V.G.	w	72	50,0	152	Koronare Herzkrankheit, Zust. n. Vorderwandinfarkt, Hyperlipoproteinämie Typ IV	Mepindolol 2 x 2,5 mg Esidrix 1 x 25 mg	Digitalisglykosid
20	K.W.	m	53	70,0	164	Hypertonus, Zust. n. Myokardinfarkt	Mepindolol 3 x 5 mg Esidrix 1 x 25 mg	Digitalisglykosid
21	S.P.	m	71	83,0	168	Hypertonus, Diab. mell.	Mepindolol 2 x 2,5 mg Esidrix 1 x 25 mg	Digitalisglykosid
22	H.F.	m	64	72,0	172	Hypertonus, Zust. n. Myokardinfarkt	Mepindolol 2 x 2,5 mg Esidrix 1 x 25 mg	keine
23	Sch.H.	m	61	70,0	161	Hypertonus, Hyperlipoproteinämie Typ IIB	Mepindolol 3 x 10 mg	Lipomerz

Pat.-Nr. Init. Geschl. Alter Gewicht Größe Diagnosen

Medikation weitere Medikation

24	N.W.	m	56	102,0	169	Hypertonus, koronare Herzkrankheit, Zust. nach Myokardinfarkt, Hyperlipoproteidämie Typ IIb	Mepindolol 2 x 2,5 mg Esidrix 1 x 25 mg	Lipanthyl
----	------	---	----	-------	-----	---	--	-----------

25	B.G.	m	70	79,0	172	Hypertonus, Hyperlipoproteidämie Typ Iia	Mepindolol 2 x 2,5 mg Esidrix 1 x 25 mg	Lipostabil
----	------	---	----	------	-----	--	--	------------

26	W.U.	w	53	55,0	163	Hypertonus, Diabetes mellitus	Mepindolol 2 x 5 mg Esidrix 1 x 25 mg	Digitalsglykosid
----	------	---	----	------	-----	-------------------------------	--	------------------

27	G.W.	m	68	72,0	160	Hypertonus, koronare Herzkrankheit, Zust. nach Myokardinfarkt	Mepindolol 2 x 2,5 mg Esidrix 1 x 25 mg	Digitalsglykosid, Nitropräparat bei Bedarf
----	------	---	----	------	-----	---	--	--

28	R.A.	m	64	80,0	166	Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteidämie Typ IV, Hyperurikämie	Mepindolol 2 x 2,5 mg Esidrix 1 x 25 mg	orales Antidiabetikum, Lipanthyl
----	------	---	----	------	-----	---	--	----------------------------------

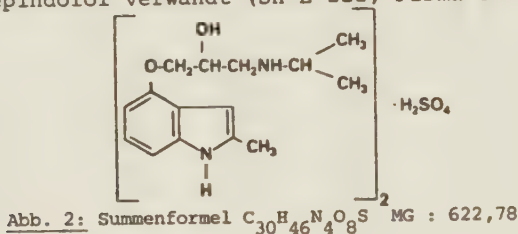
29	W.H.	m	72	68,0	168	Hypertonus, Zustand nach Myokardinfarkt	Mepindolol 2 x 2,5 mg	Digitalsglykosid, Nitropräparat bei Bedarf
----	------	---	----	------	-----	---	--------------------------	--

30	G.H.	m	53	79,0	174	Koronare Herzkrankheit, Zust. nach Myokardinfarkt, Hyperlipoproteidämie Typ IIb	Mepindolol 2 x 2,5 mg	keine
----	------	---	----	------	-----	---	--------------------------	-------

b) Substanzen

1. Mepindolol

Als Testsubstanz wurde das Bis-(1-(isopropylamino)-3-(2-methyl-indolol-4-yloxy)-2 propanol)sulphat, kurz Methylopindolol bzw. Mepindolol verwandt (SH E 222, Firma Schering AG).



Pharmakodynamisch handelt es sich dabei um eine unspezifische, d. h. die β_1 - und β_2 -Adrenorezeptoren blockierende Substanz mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität. Pharmakokinetisch zeigt Mepindolol nach BONELLI et al. (41) folgende Eigenschaften:

Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation $82 \pm 11 \%$,
Plasmaeiweißbindung 57 %.

Nach einer oralen Gabe wird Mepindolol mit einer Halbwertszeit von 30 Minuten absorbiert und erreicht den maximalen Plasmaspiegel nach $1,6 \pm 0,5$ Stunden. Bei wiederholter, zwölfstündlicher Applikation wird die maximale Plasmakonzentration 2 bis 3 Stunden nach Einnahme erreicht. Bei Dauermedikation beträgt die Halbwertszeit des Mepindolols und seiner Metabolite 7 bis 9 Stunden.

Die maximale Wirkung auf die Herzfrequenz zeigt sich $2 \frac{1}{2}$ Stunden nach der Einnahme und 12 Stunden später sind noch 65 % der β -blockierenden Wirkung nachweisbar.

Die Halbwertszeit der Wirkung auf die Herzfrequenz liegt bei 14,7 Stunden und damit wesentlich höher als die gemessene Plasmahalbwertszeit. Am Modell der Belastungsherzfrequenz fand sich sogar eine Wirkhalbwertszeit von $26,7 \pm 15,5$

den (130).

Die Ausscheidung des Mepindolols und seiner Metabolite erfolgt hauptsächlich über die Niere. BONELLI fand innerhalb von 4 Tagen $69 \pm 7 \%$ einer peroral verabreichten Dosis im Urin, $82 \pm 10 \%$ in Urin und Faeces (41).

In seiner β -adrenorezeptoren-blockierenden Potenz wirkt Mepindolol etwa 25fach stärker als Propranolol und etwa 4fach stärker als Pindolol (53, 68).

2. Hydrochlorothiazid

Wie auch die anderen Diuretika aus der Benzothiadiazingruppe ist Hydrochlorothiazid (Esidrix^R) ein Sulfonamidderivat mit folgender Strukturformel:

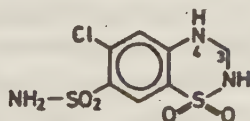


Abb. 3

Dieses erzielt seine diuretische und natriuretische Wirkung durch Hemmung der Resorption von Na^+ und Cl^- im distalen Tubulus (23, 70). Eine deutliche Zunahme der Kochsalzausscheidung und eine vermehrte Diurese findet sich nach BEERMANN und GROSCHINSKY-GRIND bereits bei einer Dosis von 12,5 mg; eine Dosiserhöhung ergibt diesbezüglich keine Wirkungsverbesserung, wohl aber eine Zunahme der Kaliumausscheidung (22). Dieses Plateau im Verlauf der Dosis-Wirkungskurve wird von anderen Autoren bestätigt, allerdings für unterschiedliche Dosierungen (69, 142).

Zur Vermeidung von hypokalämischen Komplikationen wurde Esidrix^R in dieser Untersuchung mit 1 x 25 mg/die dosiert.

Pharmakokinetik: Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe gut, d. h. zu etwa $70 \pm 10 \%$ im Duodenum und proximalem Jejunum resorbiert und läßt sich bereits nach 5 Minuten im Plasma nachweisen. Bei peroraler Dauermedikation wird die maximale Serumkonzentration nach 3-4 Stunden erreicht, die Halbwertszeit beträgt etwa 4 Stunden (21,22).

Die Ausscheidung von Hydrochlorothiazid erfolgt zu über 90 % renal durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion im proximalen Tubulus. Weniger als 5 % der Substanz fand sich nach parenteraler Applikation in den Faeces (21, 70).

c) Versuchsplan

1. Zeitlicher Ablauf

Der Versuchsablauf war so konzipiert, daß bei der medikamentenfreien Voruntersuchung - d. h. ohne Medikation mit Einfluß auf den Blutdruck oder den Fettstoffwechsel; eine notwendige Komedikation z. B. mit Digitalisglykosiden bzw. Nitropräparaten wurde unverändert beibehalten - neben der Bestimmung des Körpergewichts die folgenden Laboruntersuchungen durchgeführt wurden:

Triglyzeride, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin.

GOT, GPT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker, Hämoglobin, Erythrozytenzahl sowie Hämatokrit.

Die dafür notwendige Blutentnahme wurde morgens zwischen 7.30 Uhr und 9.30 Uhr in der Fett- und Stoffwechselambulanz des Klinikums Charlottenburg durchgeführt. Um eine definierte Stoffwechsellage zu erhalten, war den Patienten vorgeschrieben, eine zwölfstündige Nahrungs-, Alkohol- und Nikotinkarenz einzuhalten. Außerdem sollten vor der Blutabnahme keine Medikamente eingenommen werden, um Akuteffekte auszuschließen. Anschließend wurde im Verlauf des Vormittags,

nach Einnahme eines leichten Frühstücks und der morgendlichen Medikation, eine Ergometrie zur Beurteilung der individuellen Leistungsfähigkeit und des Blutdruckverhaltens unter Belastung durchgeführt. Die Belastung erfolgte in drei Belastungsstufen von je zwei Minuten Dauer. Dabei betrug die zu erbringende Leistung in den ersten zwei Minuten 0,5 W/kg Körpergewicht, in der dritten und vierten Minute 1 W/kg Körpergewicht und in den letzten zwei Minuten 1,5 W/kg Körpergewicht. Dieser sechsinütigen Belastung folgte eine Erholungsphase von ebenfalls sechs Minuten.

Um das Risiko von Zwischenfällen möglichst gering zu halten, wurde beim Auftreten von Abbruchkriterien (schwerwiegende Rhythmus- bzw. Reizleitungsstörungen, signifikante Ischämiezeichen, pectanginöse Beschwerden, Blutdruckabfall bzw. -anstieg über 250/130 mm Hg, Erschöpfung, Dyspnoe) die Belastung vorzeitig beendet. Vor der Ergometrie wurde der Ruheblutdruck im Liegen gemessen.

Nach der Voruntersuchung erhielten die an der Untersuchung teilnehmenden Patienten entweder je nach Bedarf Mepindolol als Monotherapie oder in einer Kombination mit Hydrochlorothiazid (Esidrix^R). Der individuelle Bedarf an antihypertensiver Medikation wurde bei einer Blutdruckkontrolle in der 2., 4. und 7. Woche nach der Voruntersuchung ermittelt. Danach wurde die medikamentöse Therapie unverändert beibehalten.

Abgebrochen wurde die Studie bei Patienten, bei denen unter diesen Bedingungen im weiteren Verlauf keine ausreichende Blutdrucksenkung zu erzielen war, d. h. die einer zusätzlichen Therapie bedurften, sowie bei Patienten, die nicht regelmäßig an den Untersuchungsterminen teilnahmen.

Den Anforderungen einer Langzeituntersuchung entsprechend wurden diese Untersuchungen in einem Abstand von etwa sechs Wochen für die Dauer eines Jahres wiederholt, und um die

Effekte tageszeitlicher Schwankungen möglichst gering zu halten, wurden sie mit einer eng begrenzten zeitlichen Toleranz durchgeführt. Blutentnahme zwischen 7.30 und 9.30 Uhr, Ergometrie zwischen 10.00 und 12.30 Uhr; gemäß der Empfehlung von MELLEROWICZ (137) nach Möglichkeit immer zur gleichen Zeit.

Schematische Darstellung

Woche	Untersuchungen	Bemerkungen
-6 - 0	keine	Antihypertensiva - freie Vor- bzw. wash-out Phase
0	venöse Blutentnahme (nüchtern) für: Blutfette (Triglyzeride, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin), Sicherheitsparameter (GOT, GPT, Gamma-GT, alk. Phosphatase, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker, Hämoglobin, Erythrozyten, Hämatokrit), Ergometrie	
2, 4, 7	Ruheblutdruck	Dosierung der antihypertensiven Medikation (Mepindolol bzw. Me ^R -pindolol und Esidrix ^R)
14, 21, 28, 34, 40, 46, 54	Laboruntersuchungen wie bei der Voruntersuchung zum Zeitpunkt 0 Ergometrie	Verlaufskontrolle der antihypertensiven Therapie (Mepindolol bzw. Mepindolol-Hydrochlorothiazidkombination)

Die Patienten wurden außerdem bei jedem Termin im Rahmen der ambulanten Sprechstunde nach Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Begleiterscheinungen befragt.

2. Therapie und Therapieziel

Die Dosierung der zu untersuchenden Substanzen - Mepindolol bzw. Mepindolol und Hydrochlorothiazid kombiniert - wurde dem individuellen Bedarf angepaßt, orientierte sich aber an dem in der Literatur empfohlenen Rahmen (34, 39, 46, 146, 173,

197) und betrug zur Angina pectoris Therapie 2 x 2,5 mg und als antihypertensive Medikation 2 x 2,5 - 2 x 15 mg Mepindolol. Bei Kombinationstherapie wurden täglich 25 mg Hydrochlorothiazid zusätzlich gegeben.

Die Indikation zur additiven Verordnung des Diuretikums Hydrochlorothiazid stellte sich bei nicht ausreichender Blutdrucksenkung bzw. zur Prophylaxe einer Herzinsuffizienz, und wurde entweder zu Beginn der Therapie oder aber bei den Kontrolluntersuchungen in der 2., 4. oder 7. Woche gestellt. Danach wurde die antihypertensive Medikation unverändert beibehalten.

Therapieziele waren eine deutliche Besserung der pectanginösen Beschwerden bzw. eine ausreichende Senkung des Blutdruckes.

3. Aufnahme- und Ausschlußkriterien

In dieser Untersuchung gab es drei Indikationsgebiete für eine β -Rezeptorenblockade:

1. Hypertonus (wiederholt RR > 160/95 mm Hg).
2. Belastungshypertonus (RR > 200/100 mm Hg bei 100 W Belastung).
3. Angina pectoris.

Die entsprechenden Patienten wurden von uns über die Versuchsbedingungen aufgeklärt und - sofern keine Kontraindikation vorlag - mit ihrer Zustimmung in die Untersuchung aufgenommen. Neben Patienten mit einer Kontraindikation gegen eine β -Rezeptorenblockade bzw. die Ergometrie wurden keine Patienten aufgenommen, bei denen eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

schwere Begleiterkrankungen	(Tumor, Alkoholismus, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Hyperthyreose),
Niereninsuffizienz	(Kreatinin > 1,5 mg/dl),

chron. Leberleiden bzw.

chron. Pankreatitis

Hormontherapie

(z. B. Östrogene, Gestagene,
Schilddrüsenhormone, Cortisol),

sowie Patienten mit einem diastolischen Blutdruck > 120 mm Hg
bzw. einem malignen Hypertonus.

d) Labormethoden

1. Fette

Die Bestimmung von Serumtriglyzeriden und Serumcholesterin wurde mit Hilfe des Technicon-Auto-Analyzers II unter Verwendung folgender Automaten-Test-Kombinationen der Boehringer-Werke in Mannheim durchgeführt:

1. Triglyzeride (vollenzymatisch, UV-Test)
2. Cholesterin (CHOD-PAP-Methode, enzymatischer Farbstest)
3. HDL-Cholesterin (es wurde wie unter 2. bestimmt, jedoch erfolgte hier vorher die Fällung der VLDL und der LDL mit Phosphor-Wolfram-Säure)
4. LDL-Cholesterin wurde, vorausgesetzt, daß die Triglyzeridkonzentration < 400 mg/dl war, nach der Friedewald-Formel berechnet:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \frac{\text{Triglyzeride}}{5} - \text{HDL-Cholesterin}$$

Die Präzision dieser Untersuchungen wurde regelmäßig mittels kommerzieller Kontrollseren (Prezilip LE und Prezinorm U, beide Boehringer Mannheim) ermittelt. Der Variationskoeffizient betrug dabei 2 % für die Bestimmung der Triglyzeride und des Gesamtcholesterins, 8 % bei der Ermittlung des HDL-Cholesterins.

2. Weitere Laborparameter

Während die Blutfettbestimmungen im Labor der Fett- und Stoffwechselambulanz des Klinikums Charlottenburg ausgeführt wurden, fand die Ermittlung der übrigen Laborparameter im

Zentrallabor des Klinikums am Technicon SMAC* mit folgenden Methoden statt:

Glukose (enzymatisch)

Harnsäure (Natrium-Wolframat-Methode)

Harnstoff (Diacethyl-monoxym-Methode)

Kreatinin (Pikrinsäure nach Jaffé)

GOT, GPT (Eppendorf ACP - Boehringer Automatentest)

alkalische Phosphatase (optimierte Standardmethode der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie; Monotest, Boehringer Mannheim)

Gamma-GT (L-gamma-Glutamyl-3-Carboxy-4-Nitroanilid-Methode nach Daly)

Hämoglobin, Erythrozyten und Hämatokrit (Zählautomat Hemalog 8/90*)

e) Ergometrie

Bei der von uns gewählten ergometrischen Methode hatten die Patienten liegenderweise Fußkurbelarbeit mit einer Frequenz von ca. 55 Umdrehungen pro Minute zu leisten, wobei das bei dieser Untersuchung verwandte Ergometriegerät (Ergometric System 318 der Firma Elema Schönander, Schweden) dem Probanden die geforderte Leistung konstant und unabhängig von der Drehzahl abverlangte; d. h. mit Reduktion der Umdrehungsfrequenz wurde stärker elektromagnetisch gebremst.

Vor und während der Ergometrie wurde fortlaufend mittels eines 6-Kanal-Schreibers der Firma Siemens (Cardirex 6 T) das EKG registriert. Neben der Kontrolle bezüglich Rhythmusstörungen bzw. ST-Senkung eignet sich diese Methode auch zur Bestimmung der Herzfrequenz mit dem EKG-Lineal. Die Registrierung erfolgte mit einer Papiergeschwindigkeit von 5 mm/sec., wobei jede Minute für ungefähr 10 sec. in Normalgeschwindigkeit (50 mm/sec.) geschrieben wurde.

Die Blutdruckmessung erfolgte zu allen Meßzeitpunkten indirekt nach der auskultatorischen Methode von Riva-Rocci und Korotkow mit einer Blutdruckmanschette am rechten Oberarm

* Firma Technicon, New York

und einem geeichten Handmanometer. Bei Auftreten des sogenannten 0-Phänomens, d. h. wenn die Korotkow-Geräusche bis zu einem Druck von 0 mm Hg zu hören waren, wurde das Leiserwerden der Töne (unteres Tonmaximum) als diastolischer Druck registriert.

Die Bestimmung der Herzfrequenz erfolgte durch Abmessung dreier RR-Abstände im EKG mittels eines speziellen EKG-Lineals, nur die Herzfrequenz im Liegen wurde durch Palpation der Arteria radialis ermittelt.

Blutdruck und Puls wurden während der Ergometrie sowohl in der Belastungs- als auch in der Erholungsphase jede Minute gemessen, außerdem vor der Ergometrie nach einer fünfminütigen Ruhepause im Liegen.

f) Auswertung

Die bei den Untersuchungen erhobenen Daten wurden auf Lochkarten übertragen und im Rechenterminal der Zentraleinrichtung Datenverarbeitung (ZEDAT) der Freien Universität Berlin, Klinikum Charlottenburg, auf einer Cyber 175 bearbeitet. Dabei wurde sich des Programmpakets SPSS (Statistical Package for Social Science) Version 8.0 bedient.

Folgende Parameter wurden berechnet

$$\text{Mittelwert} \quad \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n}$$

Median

$$\text{Standardabweichung} \quad \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k f_i (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

und im Anhang tabellarisch zusammengefaßt sowie graphisch dargestellt.

Zur besseren Darstellung von Unterschieden der Medikamentenphase zur Voruntersuchung wurde bei einzelnen Parametern die prozentuale Abweichung errechnet, wobei eine Zunahme im Vergleich zur Voruntersuchung einen positiven, eine Abnahme einen negativen Wert ergab.

Als weiteres statistisches Verfahren wurde der Wilcoxon-Test für abhängige Paardifferenzen angewandt und als Signifikanzgrenze $p < 0,05$ festgelegt.

Die Sicherheitsparameter (GOT, GPT, γ -GT, alk. Phosphatase, Harnstoff, Kreatinin, Hämoglobin, Erythrozyten) wurden bei allen regelmäßig über ein Jahr an der Untersuchung teilnehmenden Patienten überprüft, während zur Auswertung der Mepindololeffekte auf den Fettstoffwechsel und Harnsäurespiegel nur die Patienten mit Mepindolol-Monotherapie, d. h. ohne zusätzliche Medikamente mit Wirkung auf den Lipid- bzw. Harnsäurespiegel (Lipidsenker, Thiazide, Uricosurica bzw. Uricostatica) berücksichtigt wurden. Die Patienten mit Mepindolol-Hydrochlorothiazid-Kombinationstherapie wurden getrennt als eigene Gruppe ausgewertet.

Auch bezüglich der antihypertensiven Wirksamkeit wurden nur die Daten jener Patienten ausgewertet, die bei allen Untersuchungsterminen anwesend waren. Eine notwendige antihypertensive Zusatzmedikation im Verlauf der Untersuchung wurde als Therapieversagen betrachtet und die Untersuchung abgebrochen.

g) Compliance

Neben der regelmäßigen Patientenbefragung ist die Minderung des belastungsinduzierten Herzfrequenzanstiegs ein gutes und genaues Maß für die Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme. Dieses praxisorientierte Verfahren wird von verschiedenen Autoren empfohlen und eignet sich wegen der einfachen, reproduzierbaren und mit relativ wenig Fehlermöglichkeiten behafteten Durchführbarkeit (51, 52, 135).

Von einer zusätzlichen Bestimmung der Mepindololplasmakonzentration zur Überprüfung der Patientencompliance wurde aus den folgenden Gründen abgesehen:

- Keine direkte Korrelation zwischen der oral verabreichten Dosis und der Plasmakonzentration.

- Keine lineare Korrelation zwischen der Plasmakonzentration und der Wirkstärke.
- Längere Halbwertszeit der pharmakologischen Wirkung als der Plasmakonzentration.
- Große interindividuelle Schwankungen der Plasmakonzentration bei Langzeitmedikation (41, 62, 167, 178, 192).

III. Ergebnisse

=====

a) Studienabbrüche, Patientencompliance

Bei 30 Patienten zu Studienbeginn konnten nach Ablauf der vorgesehenen einjährigen Studiendauer - die mit durchschnittlich 54,4 Wochen sogar leicht überschritten wurde - 16 Patienten ausgewertet werden (Pat. Nr. 1-15 und 30).

Die relativ große Zahl der nicht ausgewerteten Patienten bzw. der Studienabbrüche (46,6 % des Gesamtkollektivs) ist einerseits durch die Definition der Auswahlkriterien (gesicherte Compliance, keine Veränderung der Komedikation, regelmäßige Teilnahme an den Kontrolluntersuchungen) bedingt, andererseits Folge der langen Untersuchungsdauer mit entsprechender Zunahme der Möglichkeit und Wahrscheinlichkeit zum Studienabbruch.

Die Gründe für das Ausscheiden aus der Studie sind nach ihrer Häufigkeit geordnet im folgenden tabellarisch aufgeführt:

Tab. 9: Studienabbrüche

Ursache	Anzahl der Pat. und Pat.-Nr.	Bemerkungen
Termine nicht eingehalten bzw. unregelmäßige Medikamenteneinnahme	n = 10 Pat.-Nr. 16-24 und 29	1 Patient (Nr.23) verstarb an "akutem Herzversagen" 9 Mon. nach Beginn der Mepindololtherapie, der andere Patient (Nr.18) verstarb am 4.postoperativen Tag nach einer Meningeomoperation an einem Hirnstamminfarkt
nicht ausreichende Blutdrucksenkung, antihypertensive Zusatzmedikation erforderlich	n = 2, Pat.-Nr. 27 und 28	
sonstige	n = 2, Pat.-Nr. 25 und 26	der Pat. Nr.25 benötigte während der Studie eine zusätzliche Thyroxin-Medikation, der Pat.Nr.26 eine Östrogen-Therapie

b) Ergometrie

1. Blutdruck und Herzfrequenz

Aus den Abbildungen 4 und 5 wird - wie erwartet - folgendes ersichtlich:

1. Der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz sind in Ruhe deutlich niedriger als unter körperlicher Belastung.
2. Mit zunehmender Belastung steigen Blutdruck und Herzfrequenz weiter an, um in der folgenden Erholungsphase kontinuierlich abzufallen.

Ferner wird aus diesen Abbildungen ersichtlich, daß Mepindolol allein oder in Kombination mit Hydrochlorothiazid zu einer guten und signifikanten Senkung dieser kardiovaskulären Parameter führt. Diese Wirkung zeigt sich sowohl unter Ruhebedingungen (d.h. vor der Belastung im Liegen) wie auch während der ergometrischen Belastungs- und der anschließenden Erholungsphase.

Nach 54wöchiger Behandlung findet sich unter Mepindololmonotherapie ein durchschnittlicher Abfall des Ruheblutdruckes um 8 bzw. 10 % (RRs/RRd) und der Herzfrequenz um 9 %.

Am Ende der dritten Belastungsminute - bei einer zu erbringenden Leistung von 1 Watt/kg Körpergewicht - beträgt die Abnahme 8,9 und 13 % (RRs, RRd, HF).

Bei den kombiniert behandelten Patienten sinken Blutdruck und Herzfrequenz im gleichen Zeitraum unter Ruhebedingungen um 18, 6 und 19 % (RRs, RRd, HF) und nach dreiminütiger Belastung um 18, 12 und 22 % (RRs, RRd, HF).

In den folgenden zwei Tabellen (Tab. 10 + 11) sind die Absolutwerte für den Blutdruck und die Herzfrequenz bei der Voruntersuchung und nach 54wöchiger Therapie aufgelistet:

Tab. 10: Hämodynamik in Ruhe

Mepindolol-Monotherapie				Mepindolol-Hydrochlorothiazid-Kombinationstherapie			
	Vorunter- suchung	nach 54 Wochen	Δ %		Vorunter- suchung	nach 54 Wochen	Δ %
RRs	155	143	-7,7	RRs	175	144	-17,7*
RRd	103	93	-9,7	RRd	98	92	- 6,1
HF	69	63	-8,7	HF	72	58	-19,4

Tab. 11: Hämodynamik nach der 3. Belastungsminute

Mepindolol-Monotherapie				Mepindolol-Hydrochlorothiazid-Kombinationstherapie			
	Vorunter- suchung	nach 54 Wochen	Δ %		Vorunter- suchung	nach 54 Wochen	Δ %
RRs	196	180	- 8,2*	RRs	213	174	-18,3*
RRd	119	108	- 9,2*	RRd	117	103	-12,0*
HF	114	99	-13,2*	HF	115	90	-21,7*

Die Abbildung 5 zeigt die untersuchten hämodynamischen Parameter während der Erholungsphase (1., 2., 3., 4. und 6. Minute). Auch hier zeigt sich unter Therapie ein deutlicher und signifikanter Abfall des Blutdrucks und der Herzfrequenz.

Der Studienverlauf zeigt, daß sich bei konstanter Dosierung der maximale antihypertensive Effekt erst nach ungefähr 21-28 Wochen einstellt. Während dieser Trend bei den kombiniert behandelten Patienten in der Belastungsphase bis zum Studienabbruch nach 54 Wochen eher fortgesetzt wird, findet sich unter Mepindololmonotherapie ein Wiederanstieg des systolischen Blutdrucks im 2. Studienhalbjahr. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß dieser Anstieg mit einer Zunahme der Herzfrequenz korreliert.

Möglicherweise zeigt sich hier ein besserer Zeiteffekt der Mepindolol-Hydrochlorothiazidkombinationstherapie; ein direkter Vergleich der beiden unverbundenen Kollektive ist jedoch nicht möglich.

* $p < 0,05$

Abb. 4:

Ergometrie, Belastungsphase
(1., 2. und 3. Minute)

Mepindolol

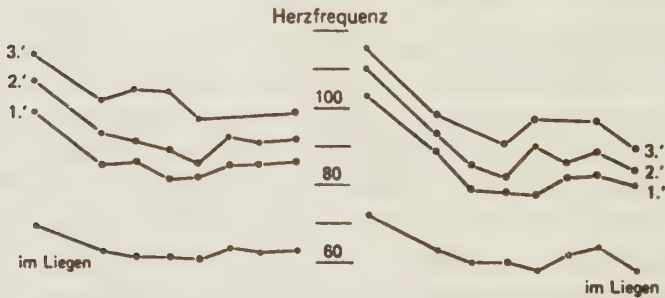
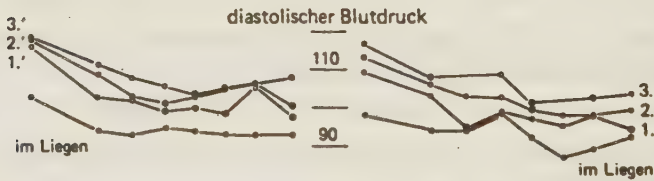
Mepindolol

n = 6

+ Hydrochlorothiazid

systolischer Blutdruck

n = 6

• $p < 0,05$

0 14 21 28 34 40 46 54
Wochen

0 14 21 28 34 40 46 54
Wochen

Abb. 5:

Ergometrie, Erholungsphase
(1., 2., 3., 4. und 6. Minute)

Mepindolol

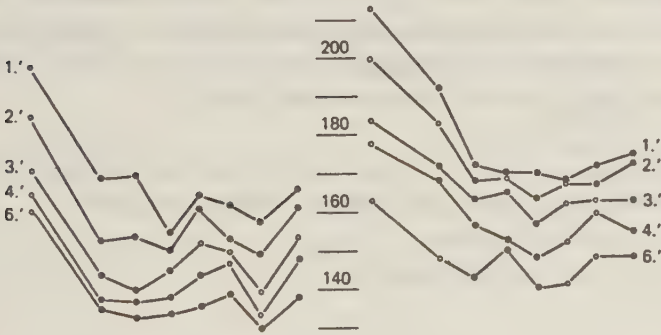
Mepindolol

+ Hydrochlorothiazid

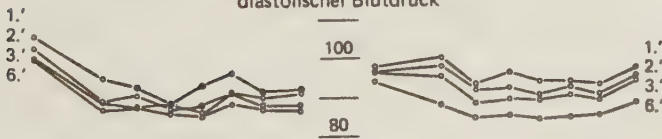
n = 6

systolischer Blutdruck

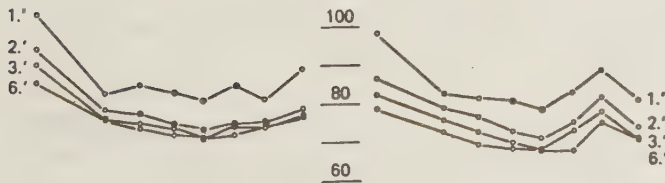
n = 6



diastolischer Blutdruck



Herzfrequenz

• $p < 0,05$

0 14 21 28 34 40 46 54
Wochen

0 14 21 28 34 40 46 54
Wochen

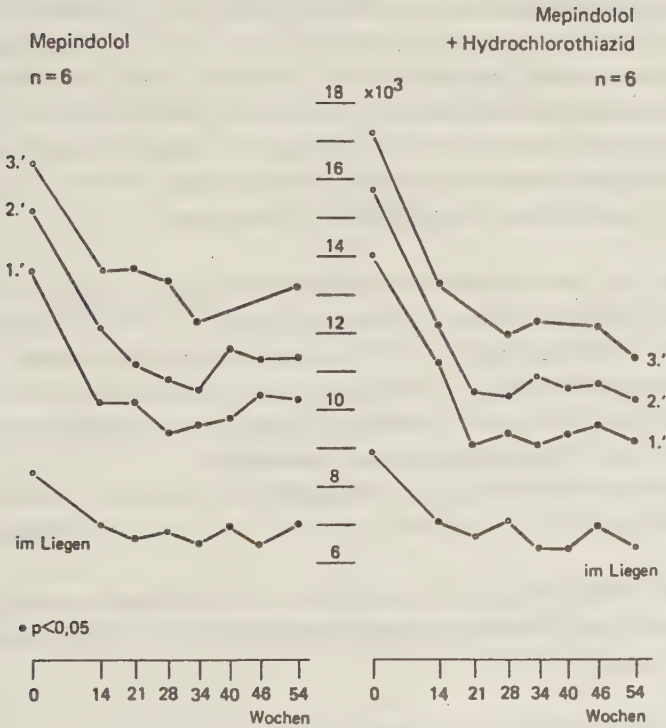
2. Druckfrequenzprodukt (DFP)

Unterstützt wird die Aussage des besseren Zeiteffektes durch die in Abb. 6 dargestellten Ergebnisse. Hier ist das Druckfrequenzprodukt ($DFP = RRd + \frac{RRs-RRd}{3} \times HF$) als Maß für die vom Myokard zu erbringende Leistung über den Studienverlauf dargestellt. Auch hier zeigt die Kombinationstherapie die stärkere Abnahme, die bis Studienende anhält, während es unter der Mepindololmonotherapie doch wieder zu einem leichten Anstieg des Druckfrequenzproduktes kommt.

Wie erwähnt, wurde aus folgenden Überlegungen auf einen statistischen Vergleich der beiden Gruppen verzichtet:

- a) zu kleine Fallzahl
- b) fehlende Randomisierung.

Abb. 6: Druckfrequenzprodukt (Belastungsphase)
(1., 2. und 3. Minute)



c) Blutfette

Neben den Wirkungen des Mepindolols bzw. einer Mepindolol-Hydrochlorothiazidkombination auf die verschiedenen Kreislaufparameter unter ergometrischer Belastung wurde die Langzeitwirkung auf den Stoffwechsel, insbesondere den Fettstoffwechsel, untersucht. In die Auswertung gingen nur diejenigen Patienten ein, die kein zusätzliches Medikament mit Wirkung auf die Serumlipide einnahmen. Nach Beendigung der Untersuchung waren dies 9 Probanden mit Mepindolol-monotherapie (Gruppe A, Pat.Nr. 1-7, 13, 30), von denen 7 keine zusätzliche Medikation erhielten. Von den beiden verbleibenden Patienten war ein Patient digitalisiert, beide nahmen bei Bedarf ein Nitropräparat. Diese Komedikation bestand auch schon bei der Voruntersuchung und wurde während der Studiendauer unverändert beibehalten.

Von den vier Patienten mit Mepindolol-Hydrochlorothiazidkombinationstherapie (Gruppe B, Pat. Nr. 8-11) waren zwei ohne Zusatzmedikation, die beiden anderen Patienten benötigten eine orale Antidiabetika-Therapie, einer war zusätzlich digitalisiert. Auch hier wurde die Komedikation während der Untersuchung nicht verändert.

Die der Voruntersuchung folgenden Kontrollen fanden nach durchschnittlich 14, 21, 28, 34, 40, 46 und 54 Wochen statt.

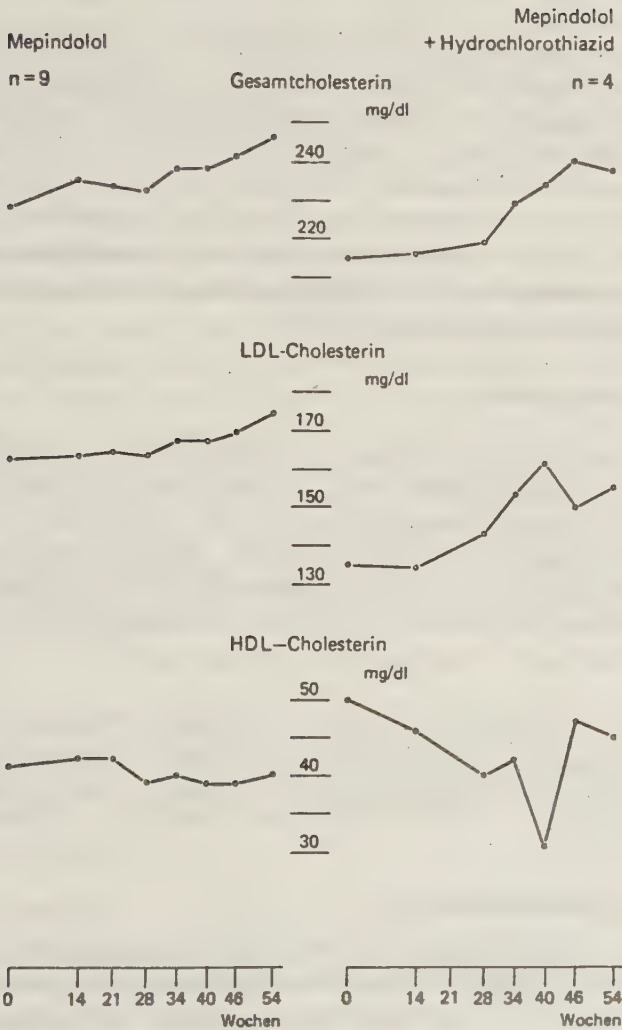
Eine Überprüfung auf Signifikanz der Veränderungen im Vergleich zur Voruntersuchung fand nur in der Mepindololgruppe statt.

1. Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin (Abb. 7)

Bei beiden Gruppen zeigt sich ein beinahe kontinuierlicher und parallel verlaufender Anstieg des Gesamtcholesterins und der Low-Density-Lipoproteine als der hauptsächlichen Trägerfraktion des Cholesterins, der jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant im Vergleich zur Voruntersuchung ist.

Abb. 7:

Stoffwechselparameter
(Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin)



In der Mepindololgruppe steigt das Gesamtcholesterin innerhalb von 54 Wochen von 228 auf 246 mg/100 ml, dies entspricht einer Zunahme von 7,9 %. Der Anstieg des LDL-Cholesterins beträgt 7,4 %.

Die mit der Mepindolol-Hydrochlorothiazidkombinationstherapie behandelte Gruppe zeigte einen noch deutlicheren Anstieg des Gesamt- und des LDL-Cholesterins. Wegen der geringen Anzahl der Patienten ($n = 4$) soll hier nur eine Tendenz aufgezeigt werden, eine genauere Berechnung und ein Vergleich der Gruppen erscheint nicht angebracht. Unverändert ist das HDL-Cholesterin bei der Mepindololgruppe, stark schwankend mit fraglich abnehmender Tendenz in der kombiniert behandelten Gruppe.

2. Triglyzeride

In Abb. 8 ist der Verlauf der Triglyzeride dargestellt. Für beide Gruppen findet sich ein deutlicher Anstieg, der für die Mepindololgruppe in der 40. Woche nach Beginn der Medikation signifikant wird ($p < 0,05$). Über den Verlauf der Studie kommt es zu einer Zunahme des Serumtriglyzeridspiegels von 132 mg/100 ml bei der Voruntersuchung auf 160 mg/100 ml nach 54 Wochen, entsprechend 21,2 %.

Bei einem Ausgangswert von 151 mg/100 ml findet sich bei den kombiniert behandelten Patienten ein noch deutlicher Anstieg der Triglyzeride um 40 mg/dl auf 201 mg/100 ml, d.h. um 33,1 %.

d) Harnsäure (Abb. 8)

Das von den untersuchten Stoffwechselfparametern deutlichste Ergebnis findet sich bei der Harnsäure. Nach einer relativ schnellen und kontinuierlichen Zunahme der Serumharnsäurekonzentration in den ersten 28 Wochen setzt sich ein leichter Anstieg bis zum Ende der Untersuchung fort. Dieser ist in der Mepindololgruppe von der 28. Woche an zu jedem Unter-

suchungstermin signifikant, in der 40. und 54. Woche sogar hochsignifikant ($p < 0,01$).

Insgesamt fand sich nach 54 Wochen bei allen mit einer Mepindololmonotherapie behandelten ein Anstieg der Serumharnsäure, von den Patienten mit Mepindolol-Hydrochlorothiazidkombinationstherapie hatten 3 von 4 einen erhöhten Harnsäurespiegel bei Abschluß der Untersuchung. Quantitativ betrug die Zunahme in der Mepindololgruppe durchschnittlich 1,7 mg/100 ml (= 34,7 %), für die Mepindolol-Hydrochlorothiazidgruppe 1,8 mg/100 ml (= 35,3 %).

e) Körpergewicht und Blutzucker (Abb. 8)

Ausgehend von der Broca-Formel (Sollgewicht = Körpergröße in cm minus 100) ergibt sich bei Studienbeginn ein durchschnittliches Übergewicht der Untersuchungsteilnehmer von knapp 10 % mit einer nur geringen Differenz zwischen dem Mepindolol- bzw. Mepindolol-Hydrochlorothiazidkollektiv (8,8 % bzw. 10 %). Im weiteren Verlauf (Abb. 8) kommt es zu einem geringen und nicht signifikanten Gewichtsanstieg, der in der Mepindololgruppe bei Studienende 1 kg beträgt und in der Mepindolol-Hydrochlorothiazidgruppe 2,3 kg. Bei einem Durchschnittsgewicht von 78,1 bzw. 74,0 kg entspricht dies einer Zunahme von 1,3 % bzw. 3,1 %.

Bis zur 46. Woche findet sich unter der Mepindololtherapie praktisch keine Veränderung des Nüchternblutzuckers, dann kommt es zu einer leichten Abnahme. Insgesamt beträgt diese Veränderung im Vergleich zur Voruntersuchung -5,2 %; sie ist nicht signifikant.

Überraschenderweise findet sich unter der Kombinationstherapie mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid ebenfalls eine - wenn auch geringe - Abnahme der Serumglukose, die bei Studienende -3,2 % ausmacht.

Abb. 8:

Stoffwechselparameter
(Triglyzeride, Harnsäure, Blutzucker)
und Gewichtsdiﬀerenz

Mepindolol

n = 9

Mepindolol
+ Hydrochlorothiazid

n = 4



f) Weitere Laboruntersuchungen und Sicherheitsparameter

Neben der Wirkung auf Blutdruck, Herzfrequenz und die verschiedenen Stoffwechselfparameter wurde Mepindolol auch auf unerwünschte Nebenwirkungen und evtl. Toxizität hin untersucht.

Zur Überprüfung der Integrität der Leberzelle und zum Ausschluß einer hepatotoxischen Komponente wurden regelmäßig die folgenden Enzyme bestimmt:

SGOT, SGPT,
alk. Phosphatase, Gamma-GT.

Die Ausscheidungsfunktion der Nieren wurde mittels Harnstoff- und Kreatininbestimmung kontrolliert; Erythrozytenzahl und Hämoglobin zur Überprüfung einer evtl. Wirkung auf die Hämatopoese gemessen.

Veränderungen dieser Sicherheitsparameter zeigten sich nicht, bei keinem der 16 Patienten kam es zu einem Anstieg der Transaminasen bzw. der alkalischen Phosphatase oder der Gamma-GT. Ebenso fand sich kein Anhalt für eine Verschlechterung der Nierenfunktion bzw. eine Suppression der Hämatopoese.

g) Nebenwirkungen

Zu jedem Untersuchungstermin, d. h. sowohl in der Einstellungsphase der antihypertensiven Medikation (Woche 2, 4 und 7), wie auch bei den folgenden Kontrolluntersuchungen (Woche 14, 21, 28, 34, 40, 46, und 54) wurden die Patienten nach unerwünschten Begleiterscheinungen bzw. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme befragt. Das Ergebnis ist in Tab. 12 dargestellt, wobei nur diejenigen Patienten berücksichtigt sind, die bis Studienende regelmäßig an den Untersuchungen teilnahmen. Von diesen 16 Patienten (Nr. 1-15 und 30) wurden 10 mit einer Mepindolol-monotherapie, 6 mit einer Mepindolol-Hydrochlorothiazid-kombinationstherapie behandelt.

Tab. 12

Zeit (Woche)	Art der Nebenwirkung	Anzahl d. Patienten	Pat.-Nr.
2	Schlaflosigkeit bzw. Schlafstörung innere Unruhe	n = 2 n = 1	3, 12 3
4	Schlaflosigkeit bzw. Schlafstörung	n = 3	12, 13, 15
	Schweißausbruch	n = 1	9
	Konzentrationsschwäche	n = 1	9
	Schwindel	n = 1	4
	Übelkeit	n = 1	4
7	Schweißausbruch	n = 1	9
	Konzentrationsschwäche	n = 1	9
	Schwindel	n = 1	15
	Übelkeit	n = 1	15
14	Schweißausbruch	n = 1	9
	Konzentrationsschwäche	n = 1	9
	Schlafstörung	n = 1	13
	Schwindel	n = 1	15
21	Schwindel	n = 1	4
	Müdigkeit	n = 1	4
	Schlaflosigkeit	n = 1	2
28	Schwindel	n = 2	7, 3
	Übelkeit	n = 1	7
	Sehstörung	n = 1	7
	Oberbauchbeschwerden	n = 1	3
	Schlafstörung	n = 1	2
34	Sehstörung (verschwommen sehen)	n = 1	7
	Wadenkrämpfe	n = 1	2
40	Kopfschmerzen	n = 1	7
46	Sehstörung	n = 1	7
	Atemnot	n = 1	10
	Müdigkeit	n = 1	11
	Hypotonie	n = 1	2
	Oberbauchbeschwerden	n = 1	2
54	Schlafstörung	n = 1	4

Unerwünschte Begleiterscheinungen gaben insgesamt 10/16 Patienten an. Auffallend häufig wurde im Zusammenhang mit der Medikation über

Schlafstörung (n = 6) sowie
Schwindel (n = 4) und
Übelkeit (n = 3)

berichtet, wobei diese Nebenwirkungen vermehrt im ersten Untersuchungshalbjahr auftraten.

Eine Notwendigkeit zum Abbruch der Therapie ergab sich jedoch nicht.

Inwiefern sich diese unerwünschten Begleiteffekte negativ auf die Compliance auswirkten - 8 von 30 Patienten mußten wegen unregelmäßiger Medikamenteneinnahme bzw. Nichteinhaltung der Termine ausgeschlossen werden - bleibt offen. Ebenso wenig kann mit Sicherheit beurteilt werden, welche der angegebenen Nebenwirkungen arzneimittelspezifisch sind. Über den Verlauf der Studie kam es unter der angegebenen Therapie zu keinen ernsthaften oder bedrohlichen Komplikationen.

IV. Diskussion

=====

a) Literaturübersicht

Seit PILKINGTON et al. 1962 die erste Untersuchung über den Einfluß eines β -Rezeptorenblockers (Nethalide) auf die Mobilisation der freien Fettsäuren beim Menschen veröffentlichte, und PRICHARD 1964 die blutdrucksenkende Potenz von Pronethalol beschrieb (157, 161), ist die Literatur, die sich mit den Auswirkungen einer β -Adrenorezeptorenblockade auf den Stoffwechsel und/oder den Blutdruck sowie die Herzfrequenz befaßt, nahezu unüberschaubar geworden.

Die hier angegebenen Literaturstellen umfassen einen großen Teil der Arbeiten zu den Themen:

β -Blockade und Lipid-, Glukose- sowie Harnsäuremetabolismus.
 β -Blockade und Blutdruck und Herzfrequenz.

(3, 4, 8, 9, 13, 15, 17, 18, 20, 24-33, 35, 37, 38, 41-44, 46, 47, 49, 50, 52-54, 56-62, 65-67, 71-73, 77, 79-83, 87, 89-91, 93-99, 101, 103, 105, 107, 109-113, 119-125, 128-134, 136, 138, 140, 141, 143, 144, 146, 147, 149-158, 161, 162, 165, 168-170, 172, 175, 179, 185-189, 191-195, 198-200, 205, 207-210, 211).

Allerdings ist erwähnenswert, daß sich die Mehrzahl dieser Studien auf Akuteffekte (z. B. auch nach vorheriger Stimulation mit β -Sympathomimetika) bzw. Kurzzeitwirkungen der β -Rezeptorenblockade beschränkt. Langzeituntersuchungen zu diesem relevanten Fragenkomplex sind relativ selten (15, 25, 28, 29, 73, 83, 96-99, 105, 113, 120, 128, 190, 193, 194, 199, 210).

Die hier vorliegende Arbeit befaßt sich mit den Auswirkungen einer Langzeittherapie mit Mepindolol - einem nichtselektiven β -Rezeptorenblocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität - auf den Fettstoffwechsel.

Eine solche Untersuchung liegt bisher nicht vor (104, 131, 132, 152).

Außerdem wird die blutdrucksenkende Wirksamkeit von Mepindolol und einer Mepindolol-Hydrochlorothiazidkombination bei Dauertherapie sowohl in Ruhe als auch unter ergometrischer Belastung untersucht. Auch hierzu liegen bisher keine vergleichbaren Untersuchungen vor (20, 35, 37).

Unter β -sympatholytischer Therapie sind auch Veränderungen des Glukose- sowie des Harnsäurestoffwechsels bekannt geworden (3, 8, 9, 26, 28, 29, 65, 79, 80, 83, 93, 96-98, 101, 107, 119, 121, 123, 155, 158, 174, 193, 207).

Ebenfalls gut belegt sind die Nebenwirkungen, die unter einer Therapie mit β -Rezeptorenblockern auftreten können (8, 24, 25, 28, 33, 43, 83, 84, 85, 88, 132, 187, 201, 210).

b) Blutdruck, Herzfrequenz, Druckfrequenzprodukt

Nachdem PRICHARD 1964 (161) erstmals den blutdrucksenkenden Effekt des β -Rezeptorenblockers Pronethalol beschrieb, war es in den darauffolgenden fünf Jahren heftig umstritten, ob diese Wirkung auch bei klinischer Anwendung eintritt. Neben der Unsicherheit über eine adäquate Dosierung bei stark schwankenden Serumkonzentrationen nach oraler und parenteraler Applikation war vor allen Dingen auch der langsame, sich erst im Verlauf von Tagen bis Wochen ausbildende Einfluß auf den Blutdruck für diese kontroverse Diskussion verantwortlich (67).

Heute ist die gute antihypertensive Wirkung der verschiedenen β -Rezeptoren blockierenden Substanzen sowohl auf den Ruheblutdruck als auch auf den Blutdruck unter Belastung unbestritten (15, 46, 62, 67, 89, 128, 154, 176, 185); nach verzögertem Start sind sie inzwischen als Antihypertensiva Mittel der ersten Wahl (154, 162, 176).

Ebenso eindeutig ist der Einfluß auf die Herzfrequenz. Durch Hemmung kardialer β_1 -Rezeptoren führt die β -Adrenolyse zu einer Frequenzabnahme (15, 36, 38, 71, 89, 128, 197). Dabei scheinen Betablocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität (ISA) die Herzfrequenz weniger zu beeinflussen; bei geringem Sympathicusantrieb wird sie nur geringfügig oder gar nicht gesenkt. Dagegen kommt es unter körperlicher Belastung mit gesteigertem Sympathicustonus zu einer Abnahme der Herzfrequenz, die bei äquipotenter Dosierung von β -Rezeptorenblockern mit und ohne ISA etwa gleich ausgeprägt ist (135, 163, 176).

Aus den Parametern Blutdruck und Herzfrequenz wurde das Druckfrequenzprodukt (DFP = arterieller Mitteldruck x Herzfrequenz) errechnet. Nach Untersuchungen von FRANZ und MELLEROWICZ stellt es einen indirekten Parameter der kardialen Belastung und damit des myocardialen Sauerstoffverbrauches dar (74, 75).

1. In Ruhe

Sowohl unter Mepindololmono- als auch unter Mepindolol-Hydrochlorothiazidkombinationstherapie kommt es zu einem Abfall des arteriellen Druckes und der Herzfrequenz. Bei Studienabschluß nach 54 Wochen beträgt er für die Mepindololgruppe -7,7 % beim systolischen bzw. -9,7 % beim diastolischen Blutdruck sowie -8,7 % für die Herzfrequenz und -15,9 % für das Druckfrequenzprodukt.

Bei den kombiniert behandelten Patienten beläuft sich die Differenz auf -17,7/-6,1 % (RRs/RRd) und -19,4/-28,1 % (HF/DFP).

Unter Mepindololtherapie wurden quantitativ vergleichbare Auswirkungen auf die kardiovaskulären Parameter Blutdruck und Herzfrequenz z. B. von WUTZL (208), MASONI (132) sowie BARONTINI et al. (20) bei Patienten mit arterieller Hypertonie beschrieben. Einen ausgeprägteren blutdruck- sowie herzfrequenzsenkenden Effekt sahen CARREGATA (50) und

OTERO und Mitarbeiter (152). Letztere erzielten unter Therapie mit Mepindolol (10 mg/die) einen Abfall um $-16,4/-12,4\%$ (RRs/RRd) und um -21% (HF). Als mögliche Ursache ist die hier gewählte höhere tägliche Dosierung des Mepindolols anzusehen.

Nach DIETZ sowie FITZGERALD et al. (62, 67) beträgt das durchschnittliche hypotensive Profil einer Betablockade ungefähr 24/16 mm Hg bzw. 15-20/10-15 % (RRs/RRd). In der vorliegenden Untersuchung wurden diese Werte nicht ganz erreicht. Hierbei spielt neben dem erwähnten Dosisseffekt (4, 176, 193) sicher auch der relativ niedrige Ausgangsblutdruck eine Rolle, der eine geringere Abnahme erwarten läßt (20, 67, 152).

Überraschenderweise findet sich - trotz substanzeigener ISA - auch unter Ruhebedingungen eine deutlich negativ chronotrope Wirkung von Mepindolol. Dies wird sowohl bei Akutgabe als auch unter Dauertherapie von anderen Autoren bestätigt und läßt darauf schließen, daß Mepindolol über keine ausgeprägte intrinsische sympathomimetische Aktivität verfügt (20, 35, 37, 38, 42, 50, 132, 152, 208).

Unter Kombinationstherapie mit Hydrochlorothiazid kommt es ebenfalls zu einer Abnahme des arteriellen Druckes und der Herzfrequenz, wobei der systolische Blutdruck und die Frequenz im Vergleich zur Monotherapiegruppe wesentlich stärker abfallen. Allerdings ist die Minderung des diastolischen Blutdruckes weniger ausgeprägt.

Ein Vergleich der Wirksamkeit von Monotherapie und Kombinationstherapie ist vom Studiendesign her nicht möglich, in der Literatur besteht jedoch weitgehende Übereinstimmung, daß eine Betablocker-Diuretikumkombinationsbehandlung zu einer stärkeren Blutdrucksenkung führt (9, 17, 30, 46, 96, 163, 168, 176).

Wie gezeigt, findet sich unter beiden Therapieformen eine Abnahme der kardiovaskulären Parameter systolischer und

diastolischer Blutdruck sowie der Herzfrequenz. Daraus folgt zwangsläufig auch ein Abfall des Druckfrequenzproduktes von durchschnittlich -15,9 % unter Mono- und -28,1 % unter Kombinationstherapie.

2. Ergometrische Belastung

Nach FRANZ (75, 76) ist die Effizienz einer antihypertensiven Behandlung nicht allein nach der Senkung des Ruheblutdruckes zu beurteilen. Vielmehr sollte eine antihypertensive Medikation auch überhöhte Werte bei körperlicher und psychischer Belastung zufriedenstellend senken.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob es neben der Normalisierung des Ruheblutdruckes unter der gegebenen Therapie auch zu einer vergleichbaren Senkung der Blutdruckwerte bei körperlicher Belastung kommt. Dazu wurden die Patienten je 2 Minuten mit 0,5, 0,1 und 1,5 Watt/kg KG ergometrisch belastet; eine sechsminütige Erholungsphase schloß sich an. Da nach der 3. Minute eine wechselnde Anzahl der Patienten die Belastung abbrach bzw. die Ergometrie wegen Auftretens der erwähnten Abbruchkriterien beendet werden mußte, wurden nur die ersten drei Belastungsminuten graphisch dargestellt.

Wie die Abb. 4-6 zeigen, kommt es in beiden Patientengruppen sowohl in der Belastungs- als auch in der folgenden Ruhephase zu einem signifikanten Abfall der gemessenen kardiovaskulären Parameter. Damit wird die geforderte antihypertensive Wirksamkeit unter Belastungsbedingungen auch für den Betablocker Mepindolol belegt.

"Hinsichtlich der blutdrucksenkenden Wirkung verhalten sich alle bekannten β -Rezeptorenblocker gleich. Ihre Unterschiede in Kardioselektivität, sympathomimetischer Eigenwirkung und sog. Membranstabilisierung berühren nicht das quantitative Maß ihrer antihypertensiven Wirksamkeit."

Diese Aussage von SCHÜREN (176) faßt das derzeitige Wissen zu diesem Thema zusammen und scheint auch für Mepindolol zu gelten.

Wenn man den zeitlichen Verlauf betrachtet, findet man unter der Mepindololmonotherapie in den ersten Monaten eine beinahe kontinuierliche Abnahme von Blutdruck und Herzfrequenz, gefolgt von einem leichten Wiederanstieg bis Studienende, so daß angedeutet ein wannenförmiger Kurvenverlauf resultiert.

Im Gegensatz dazu scheint der blutdrucksenkende Effekt der Kombinationstherapie bis Studienende anzuhalten bzw. noch zuzunehmen. Inwieweit dies die Folge der zusätzlichen Gabe von Hydrochlorothiazid ist, muß durch weitere, entsprechend angelegte Langzeituntersuchungen geklärt werden.

Ein verzögertes Eintreten des hypotensiven Effektes sowie eine Abnahme der blutdrucksenkenden Wirksamkeit im weiteren Verlauf fanden auch KLEIN und Mitarbeiter (110). Ob dies beispielsweise Folge einer Zunahme der Rezeptorwahl unter betablockierender Therapie ist (163), bleibt noch zu klären.

Während der Abfall der Herzfrequenz sich zwanglos mit der Blockade kardialer β_1 -Rezeptoren erklären läßt, besteht z. Zt. noch keine Übereinstimmung über die relative Bedeutung der verschiedenen antihypertensiven Mechanismen einer β -Rezeptorenblockade. Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

- a) Reduktion des Herzminutenvolumens (HMV) (15, 46, 62).
- b) Hemmung der Reninproduktion bzw. Interferenz mit dem Renin-Angiotensin-System (46, 111, 150, 185).
- c) Zentralnervöse Wirkungen (62, 67, 111, 150, 185).
- d) Herabgesetzte Aktivität des sympathischen Nervensystems (43, 150, 185).
- e) Interferenz mit dem Katecholaminmetabolismus (111) und
- f) Wirkung auf die Barorezeptoren (62, 111, 185).

In der Frühphase einer β -adrenolytischen Therapie kommt es durch die Blockade kardialer β_1 -Rezeptoren zu einem Abfall des Herzminutenvolumens (HMV). Da gleichzeitig - vermutlich durch Aktivierung der Barorezeptoren - der periphere Widerstand ansteigt, resultiert nur ein geringer Blutdruckabfall

(110, 164, 185). Im weiteren Verlauf nähert sich der Gefäßwiderstand wieder seinem Ausgangswert an, der arterielle Druck fällt (4, 110, 164).

Nach SMITS und STRUYKER-BOUDIER (185) kommt hier der Adaptation der Barorezeptoren eine wesentliche Bedeutung zu, während zentralnervöse Mechanismen sowie die Abnahme der Plasmareninaktivität von allenfalls untergeordneter Bedeutung sind. Auch FRANZ (72) sowie MEIER (136) und Mitarbeiter kommen in einer Untersuchung über die Auswirkungen einer Langzeit- β -Rezeptorenblockade zu dem Ergebnis, daß die antihypertensive Wirkung von der Beeinflussung der Plasmareninaktivität unabhängig ist. Ebenso wenig scheint die Interferenz betablockierender Substanzen mit dem peripheren sympathischen Nervensystem eine wesentliche Rolle zu spielen.

Das Konzept der Blutdrucksenkung durch praesynaptische Hemmung der Transmitterfreisetzung oder Verminderung der Tyrosinhydroxylaseaktivität sympathischer Ganglien läßt sich mit der häufig gemachten Beobachtung eines Anstieges des Noradrenalinspiegels unter Therapie nicht in Einklang bringen (20, 89, 109, 111, 127, 149, 185, 200).

In Hinsicht auf die blutdrucksenkende Wirkung scheint neben der Adaptation bzw. Neueinstellung der Barorezeptoren auch die Wirkung der Betablockade auf die Nierenfunktion von essentieller Bedeutung zu sein; wichtig ist hierbei die Aufrechterhaltung einer normalen Flüssigkeitsbilanz (4, 165, 185). Die Vorstellung, daß dabei die direkte Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Hemmung der Reninsekretion eine bedeutsame Rolle spielt, ist umstritten und wird von vielen Autoren verneint (4, 46, 72, 136, 185).

Als Alternativhypothese postulieren SMITS und STRUYKER-BOUDIER (185) eine direkte Wirkung auf die Nierentubuli: Die tubuläre Natrium- und Wasserrückresorption steht auch unter Kontrolle des sympathischen Nervensystems. Dessen Ak-

tivitätszunahme verstärkt die Natriumrückresorption der Nierenkanälchen. Durch Blockade tubulärer β -Rezeptoren wird die Reabsorption von Natrium vermindert, es resultiert ein Anstieg der Natrium- und Wasserausscheidung, so daß trotz Abnahme des Herzminutenvolumens mit Absinken des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate die Natrium- und Wasserelimination unverändert bleibt und eine Flüssigkeitsretention verhindert wird.

Allerdings fehlt für diese Vorstellung der klinische Beweis, ebenso wie für die Annahme von ATTERHÖG et al. (15), daß es unter Betablockerlangzeittherapie möglicherweise zu einer - zumindest partiellen - Restitution pathologischer Strukturveränderungen der Widerstandsgefäße, wie sie bei Hypertonikern gesehen werden, kommt.

c) Serumlipide

An der Regulation der Lipolyse sind die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin wesentlich beteiligt (64), wobei die Wirkungsvermittlung überwiegend durch Stimulation der β -Rezeptoren der Adipozyten zustandekommt. Eine zusätzliche Beteiligung von α -Rezeptoren wird zur Zeit noch diskutiert (47, 59, 184).

Die Aktivierung des β -Rezeptors führt über eine Zunahme der Adenylzyklaseaktivität und daraus resultierender erhöhter Konzentration an zyklischen Adenosin-Monophosphat (cAMP) zu einer Aktivierung der Triglyzeridlipase (11, 148, 184). Auf diese Weise werden die Triglyzeride in Glycerin und freie Fettsäuren gespalten und an das Plasma abgegeben. So konnte als Ausdruck der gesteigerten Lipolyse ein Anstieg der freien Fettsäuren nach β -adrenerger Stimulation - z. B. mit Adrenalin, Noradrenalin, Isoproterenol und Salbutamol - vielfach gezeigt und reproduziert werden (47, 77, 90, 118, 158, 205).

Allerdings muß davon ausgegangen werden, daß der adrenerge Rezeptor nicht als ausschließlicher Wirkungsvermittler der Lipolyse betrachtet werden darf: "It is proposed, that the β -adrenergic receptors in the adipose tissue cannot be considered as hypothetical ultimate receptors for the mediation of the lipolytic action of the diverse adipokinetic hormones" (PINTER und PATTEE 1967).

Vielmehr kann die Mobilisation der Triglyzeride auch über andere Mechanismen ausgelöst werden. Einige Autoren sprechen hier von der nichtkatecholamininduzierten bzw. katecholaminunabhängigen Lipolyse (109, 124, 125). Eine solche Wirkung ist u. a. für

Insulin

somatotropes Hormon (STH)

thyreoideastimulierendes Hormon (TSH)

adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und

Glucagon

gezeigt worden (63, 109, 124, 125, 158, 181).

Die durch β -Sympathomimetikagabe auslösbare sog. katecholamininduzierte Lipolyse kann durch β -Rezeptorenblockade kompetitiv gehemmt werden, wobei nichtselektive, d. h. die β_1 - und β_2 -Rezeptoren blockierenden Wirkstoffe eine stärkere Hemmwirkung ausüben (53, 60, 91, 124, 147, 205). Dies korreliert mit den Aussagen von LOHMANN, SMITH und DEACON, daß neben den β_1 - auch β_2 -Rezeptoren an der Regulation der Lipolyse beteiligt sind. Allerdings überwiegt der Rezeptortyp β_1 (60, 125, 183). Diese antilipolytische Wirkung der β -Rezeptorenblockade sollte demnach zu einem Abfall des Serumtriglyzeridspiegels führen (80, 183). Jedoch ist zu bedenken, daß kurzfristige Veränderungen der Konzentration der freien Fettsäuren nach Einmal- bzw. Kurzzeitgabe eines β -Adrenolytikums noch keine Aussage über längerfristige und damit für die Atherogenese relevante Veränderungen des Lipidprofils unter einer Dauertherapie erlauben.

Da die derzeit wichtigsten Indikationen zur β -Rezeptorenblockade - Hypertonie und koronare Herzkrankheit - fast immer eine Langzeitgabe erfordern, wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluß einer chronischen β -Rezeptorenblockade auf den Fettstoffwechsel untersucht. Dazu wurde, wegen der gesicherten Bedeutung des Lipidprofils bezüglich koronarer Herzkrankheit, arterieller Verschußkrankheit sowie zerebrovaskulären Erkrankungen - transitorisch ischämische Attacke (TIA), prolongiert reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND) sowie apoplektischer Insult (complete stroke) - neben dem Gesamtcholesterin und den Triglyzeriden auch das HDL-Cholesterin bestimmt sowie das LDL-Cholesterin nach der Friedewald-Formel errechnet (14, 16, 82, 106, 139, 170).

Da auch unter Therapie mit Thiaziddiuretika Veränderungen der Serumlipide möglich sind (5, 14, 17, 29, 83, 95, 97, 104), wurde die Gruppe mit Mepindolol-Hydrochlorothiazidkombinationstherapie getrennt betrachtet. Um störende Einflüsse möglichst weitgehend auszuschalten, wurden Patienten mit zusätzlicher lipidsenkender Therapie bei Hyperlipoproteinämie von der Auswertung der Stoffwechselfparameter ausgeschlossen. Der Vorteil einer größeren Transparenz wurde dabei allerdings mit dem Nachteil des kleineren Kollektivs erkauft.

1. Triglyzeride

Bisher ist der Einfluß einer chronischen Betablockade auf den Serumtriglyzeridspiegel nicht sicher geklärt und entsprechend kontrovers verläuft die Diskussion. 1976 veröffentlichte Hendrika WAAL-MANNING eine Arbeit über metabolische Veränderungen unter Langzeittherapie mit Metoprolol, in der sie einen signifikanten Anstieg der Triglyzeride beschreibt (198, 199). Andere Autoren konnten dieses Ergebnis bestätigen (31, 33, 58, 59, 80, 97, 98, 120, 121, 138, 140, 169, 179), jedoch gab es andererseits wiederholt Studien, die keinen bzw. keinen signifikanten Langzeiteffekt auf die Tri-

glyzeride finden konnten (24, 65, 81, 107, 109, 149, 153, 189, 193, 194). Die vorliegende Untersuchung zeigt sowohl unter Mepindololmonotherapie ($n = 9$) als auch unter Mepindolol-Hydrochlorothiazidkombinationstherapie ($n = 4$) eine deutliche und beinahe kontinuierliche Zunahme des Serumtriglyzeridspiegels (vgl. Abb. 8), der für die Mepindololgruppe in der 40. Woche nach Beginn der Medikation signifikant ist ($p < 0,05$). Insgesamt beträgt der durchschnittliche Anstieg bei Studienende 21,2 % unter alleiniger Betablockertherapie bzw. 33,1 % nach Betablocker-Hydrochlorothiazidkombinationstherapie.

In den wenigen Arbeiten, die bislang mit Mepindolol zu diesem Thema durchgeführt wurden, finden sich ähnliche Ergebnisse. So beschreiben MARTIGNONI et al. (131) einen signifikanten Triglyzeridanstieg von durchschnittlich 21 % bei 18 gesunden Probanden nach einwöchiger Gabe von Mepindolol in einer täglichen Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht.

Einen nicht signifikanten Triglyzeridanstieg nach knapp achtwöchiger Verabreichung von Mepindolol (10 mg/die) fanden OTERO et al. bei 20 Freiwilligen (10 Gesunde, 10 Patienten mit essentiellern Hypertonus WHO Stad. II). Dabei war die Zunahme der Triglyzeridkonzentration bei den Gesunden mit durchschnittlich 41,5 mg/100 ml wesentlich ausgeprägter als bei den Hypertonikern mit durchschnittlich 7,5 mg/100 ml (152).

Bei 35 normotonen Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Normolipoproteinämie fanden SCHWARTZKOPFF et al. nach 24wöchiger Therapie mit Mepindolol in einer Dosierung von 5-10 mg/die einen signifikanten Anstieg des Triglyzeridspiegels (177).

Insgesamt zeigte sich bei allen Untersuchungen, die bis jetzt zu diesem Thema durchgeführt wurden, daß die Einnahme von Mepindolol zu einem Anstieg des Serumtriglyzeridspiegels führt.

Ergebnisse über die Auswirkung einer Mepindolol-Hydrochlorothiazidkombinationstherapie auf den Fettstoffwechsel liegen bisher nicht vor. Der hier gesehene stärkere Triglyzeridanstieg ist möglicherweise Folge eines additiven Effektes des Diuretikums auf den Triglyzeridstoffwechsel. Eine Zunahme der Triglyzeridkonzentration unter Thiazidtherapie ist bekannt, die Ursache allerdings nicht geklärt (5, 14, 95, 97, 104, 122, 175). In der vorliegenden Arbeit wird eine Summierung der triglyzeriderhöhenden Nebenwirkungen von Mepindolol und Hydrochlorothiazid angedeutet, allerdings mit der Einschränkung der kleinen Patientenzahl sowie der fehlenden Randomisierung.

Eine ebenfalls stärkere Zunahme der Triglyzeride unter Beta-blocker-Hydrochlorothiazidkombination im Vergleich zur Beta-blockermonotherapie fanden BALLANTYNE et al. (17). HELGELAND beschrieb schon 1978 einen zusätzlichen Effekt von Propranolol auf den thiazidinduzierten Anstieg der Triglyzeride (98).

Allerdings ist bislang der diesbezüglich untersuchte Personenkreis sehr klein und die gefundenen Ergebnisse bedürfen - auch wegen der vielen anderen möglichen Einflüsse gerade auf den Triglyzeridstoffwechsel - einer weiteren Bestätigung.

In Anbetracht dieser Befunde stellt sich die Frage nach den Gründen des veränderten Triglyzeridstoffwechsels sowie deren praktischer und klinischer Relevanz.

Die möglichen Ursachen sind vielfältig:

- a) substanzspezifische Wirkung des Mepindolols,
- b) direkte Auswirkungen der Betablockade auf den Triglyzeridstoffwechsel,
- c) indirekte Auswirkungen durch Veränderungen anderer, den Fettstoffwechsel beeinflussender Substanzen,
- d) Änderung der Lebens-, Ernährungs- oder Trinkgewohnheiten.

Eine spezielle, substanzeigene Wirkung des Mepindolols auf den Lipidstoffwechsel ist zwar nicht auszuschließen, erscheint jedoch in Anbetracht der vielen gleichartigen Befunde, die mit verschiedenen β -rezeptorenblockierenden Substanzen gesehen wurden, eher unwahrscheinlich. Ein Anstieg der Triglyzeride wurde u. a. für Propranolol, Metoprolol, Atenolol, Pindolol, Sotalol, Oxprenolol und Bopindolol beschrieben, so daß eine direkte Wirkung auf den Triglyzeridstoffwechsel angenommen werden muß (31, 44, 58, 59, 120, 174, 179). Inwieweit dieser Einfluß durch Veränderungen anderer, in den Triglyzeridstoffwechsel eingreifender Substanzen - z. B. somatotropes Hormon, Glucagon, Insulin und Glukose - ausgeübt bzw. modifiziert wird, ist noch nicht endgültig geklärt. Ein Abfall des Seruminsulinspiegels bzw. Anstieg des Blutzuckers führt über verschiedene Mechanismen - Hemmung der Lipoproteinlipase (80, 131) bzw. Aktivierung der Triglyzeridlipase mit Anstieg der freien Fettsäuren und Zunahme der hepatischen Triglyzeridproduktion bei außerdem verminderter Elimination der Triglyzeride (181) - zu einem Anstieg der Triglyzeride (14, 92, 102). Daß durch β -Rezeptorenblockade die Insulinfreisetzung gehemmt werden kann, ist bekannt (47, 57, 91, 101, 126, 144, 205). Eine direkte Korrelation zwischen Veränderungen der Insulin- und/oder Blutglukosekonzentrationen und einem Anstieg der Triglyzeride unter β -Adrenolyse konnte bisher jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden. So wurde z. B. von DAY et al. unter Propranolollangzeittherapie ein hochsignifikanter Anstieg der Triglyzeride beobachtet, ohne daß es jedoch zu Veränderungen der Insulin-, Glukose-, Glucagon- oder STH-Spiegel gekommen wäre (58). Trotz fehlender direkter Korrelation dieser Parameter sollte jedoch eine Mitwirkung als Komeditatoren der Lipolyse im Auge behalten werden (125).

Veränderungen der Serumlipide wurden auch mit verschiedenen anderen Antihypertensiva gesehen, neben den Thiaziddiuretika z. B. auch mit Prazosin (80, 122) sowie Methyldopa (54), so daß Überlegungen angestellt wurden, inwiefern diese Verände-

rungen nicht sekundär als Folge der Blutdrucksenkung zu verstehen sind. Darauf gehen u.a. DAY et al. (59) in ihrer Untersuchung über die Beteiligung adrenerger Mechanismen an der Homöostase der Plasmalipidkonzentration ein: Sie folgerten, daß die Veränderungen der Serumlipide direkt Folge der β -Rezeptorenblockade sind und nicht sekundär durch den Blutdruckabfall bedingt. Dafür spricht auch, daß unter Prazosin ein Abfall der Triglyzeride beobachtet wurde (121, 122).

Neben den bisher erwähnten Pharmaka bzw. Hormonen beeinflussen aber auch "exogene" Faktoren, wie Ernährungs- oder Trinkgewohnheiten sowie körperliche Betätigung die Serumlipidkonzentration (14, 16, 175, 206). In diesem Zusammenhang ist auch die von verschiedenen Autoren geäußerte Vermutung zu sehen, daß der Anstieg des Triglyzeridspiegels mit einer Zunahme des Körpergewichts korreliert (14, 96, 98, 124). Auch in der vorliegenden Arbeit ist eine gute Korrelation zwischen Veränderungen des Körpergewichts und des Blutzuckers sowie dem Verhalten der Triglyzeride zu sehen. Wie die folgende Abbildung zeigt, findet sich bei 8 von 9 Patienten - bzw. 11/13, wenn man die zusätzlich diuretisch behandelten Personen mit einbezieht - eine gleichsinnige Veränderung des Körpergewichts sowie der Serumtriglyzeridkonzentration. Bei 6/9 bzw. 8/13 der untersuchten Personen stiegen Gewicht und Triglyzeride an, bei 2/9 respektive 3/13 kommt es zu einer Abnahme.

Erwähnenswert ist noch, daß bei 7/9 bzw. insgesamt bei 10/13 der Patienten sich die Parameter Körpergewicht, Blutzucker sowie Triglyzeride gleichartig verhalten. Dies betont m. E. die große Bedeutung der sogenannten "exogenen" Faktoren auf den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel und könnte zugleich die vielen widersprüchlichen Befunde unter β -rezeptorenblockierender Therapie zu diesem Themenkreis erklären. Es muß davon ausgegangen werden, daß der Einfluß einer solchen Langzeittherapie auf den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel wesentlich von alimentären Faktoren modi-

Pat. Nr.	Sex	Gewicht	TG	BZ
1	♀	±	↓	↓
2	♀	↑	↑	↓
3	♂	↑	↑	↑
4	♀	↑	↑	↑
5	♂	↓	↓	↓
6	♀	↑	↑	↑
7	♂	↓	↓	↓
13	♂	↑	↑	↑
30	♂	↑	↑	↑
8	♂	↑	↑	↑
9	♂	↓	↑	↑
10	♀	↓	↓	↓
11	♀	↑	↑	↑

Abb. 9: Verhalten des Körpergewichts sowie der Triglyzeride und des Blutzuckers unter einjähriger Therapie mit Mepindolol (Pat.Nr.1-30), bzw. Mepindolol plus Hydrochlorothiazid (Pat.Nr.8-11).

fiziert wird.

Daß dies auch für eine Betablocker-Diuretikumkombination zutreffen scheint, wurde von HELGELAND et al. beschrieben (98). Nach dreijähriger Propranolol-Hydrochlorothiazidkombinationstherapie (n = 76) fand er einen signifikanten Anstieg der Triglyzeride um 31 %. Von dieser Zunahme waren Patienten, deren Körpergewicht in dem entsprechenden Zeitraum anstieg, stärker betroffen.

Trotz der erwähnten kontroversen Befunde gehen viele Autoren davon aus, daß Veränderungen der Lipide als direkte Folge der β -Rezeptorenblockade möglich sind. Dafür gibt es verschiedene hypothetische Erklärungsmodelle. BIELMANN und Mitarbeiter formulierten 1982 die Hypothese, daß der Triglyzeridanstieg unter β -Rezeptorenblockade die Folge einer Hemmwirkung auf den Katabolismus der Very-low-density-Lipoproteine ist, wodurch es zu einer verminderten Clearance der Triglyzeride aus den Plasmalipoproteinen kommt. Da er, im Vergleich zur selektiven Blockade, unter nichtselektiver β -Adrenolyse eine stärkere Wirkung auf den Lipidstoffwechsel sah, verwendet er den Ausdruck einer - evtl. dosisabhängigen - "Lipidselektivität" (33). Eine Zunahme des Gewichts als Ursache des Triglyzeridanstiegs wurde von ihm schon 1979 ausgeschlossen (31). Zu einer entsprechenden Aussage kamen DAY und Mitarbeiter (59). Als Fazit einer umfassenden Studie über die Effekte von vier verschiedenen β -Rezeptorenblockern (Atenolol, Metoprolol, Oxprenolol und Propranolol) auf den Fettstoffwechsel sowie die Intralipidclearance konstatierten sie:

- a) Die Veränderungen der Plasmalipide repräsentieren eine spezifische Wirkung der β -Rezeptorenblockade.
- b) Die umgekehrte Korrelation der Parameter Triglyzeride und HDL-Cholesterin - bei hohen Triglyzeridkonzentrationen findet sich meist ein erniedrigtes HDL-Cholesterin - sowie dessen Akzentuierung und der Abfall der Intralipidclearance unter β -Rezeptorenblockade weisen auf eine reduzierte Aktivität der Lipoproteinlipase hin.

c) Diese Hemmung der Lipoproteinlipase kann entweder direkt Folge der β -Adrenolyse sein oder sekundär ein Ausdruck der nun überwiegenden α -Stimulation.

"It is proposed, that unopposed α -stimulation inhibits lipoproteinlipase with a subsequent rise in plasma triglyceride and fall in HDL-cholesterol concentration."

Ein zusätzlicher Stoffwechselweg wird von LOHMANN beschrieben (125). Infolge der Hemmung der katecholamininduzierten Lipolyse kommt es reaktiv zu einem Anstieg der katecholaminunabhängigen Lipolyse. Die so vermehrt freigesetzten freien Fettsäuren werden in der Leber zu Triglyceriden resynthetisiert. Da gleichzeitig auch die Lipoproteinlipase gehemmt ist, kommt es wegen des verminderten Katabolismus der Very-low-density-Lipoproteine zu einem Anstieg der Triglyceride und Abfall des HDL-Cholesterins. Auch er betont, daß im allgemeinen starke Erhöhungen der Triglyceride unter β -Rezeptorenblockade vornehmlich bei Patienten mit Übergewicht vorkommen.

2. Gesamt- und LDL-Cholesterin

Im Gegensatz zum Triglyceridstoffwechsel scheint die Cholesterinhomöostase von adrenergen Mechanismen weitgehend unabhängig zu verlaufen. Die Mehrzahl der Autoren findet keine oder allenfalls geringe Auswirkungen einer β -Rezeptorenblockade auf das Gesamt- sowie das LDL-Cholesterin.

Dies gilt sowohl für Akut- (18, 107, 131, 188) als auch für Langzeituntersuchungen (17, 24, 31, 33, 58, 59, 65, 80, 81, 83, 105, 121, 140, 152, 153, 172, 189, 194, 198, 207), wobei nur ein Teil der Untersucher neben der Bestimmung des Gesamtcholesterins auch das Cholesterin der Low-density-Lipoproteine (LDL-Cholesterin) untersucht hat (17, 31-33, 59, 80, 105, 120, 131, 140, 152, 169, 189).

Entsprechend ihrer Bedeutung als hauptsächliche Trägerfraktion des Cholesterins verhalten sich die Low-density-Lipoproteine meist gleichsinnig mit dem Gesamtcholesterin.

Dazu passend findet sich in der Mehrzahl der Studien keine Veränderung der LDL-Cholesterinkonzentration (59, 80, 105, 140, 152, 169). BIELMANN und LEDUC (31) fanden bei sechs Patienten, davon fünf mit Hypertriglyzeridämie, sowohl für Metoprolol als auch für Propranolol nach je achtwöchiger Behandlung einen nicht signifikanten Abfall des LDL-Cholesterins, wobei einschränkend zu erwähnen ist, daß drei Patienten zusätzlich ein Diuretikum erhielten.

Als Effekt einer achtwöchigen Therapie mit Propranolol sahen TANAKA und Mitarbeiter (189) bei 10 Patienten mit normalen Serumlipiden ebenfalls eine Abnahme der Low-density-Lipoproteine. Bei beiden Untersuchungen war das Gesamtcholesterin unverändert. Im Gegensatz dazu konnten LEHTONEN und VIIKARI (120) unter Sotalolgabe einen signifikanten Anstieg von LDL- und Gesamtcholesterin finden. Zu einem entsprechenden Ergebnis kamen BALLANTYNE et al. mit Slow Oxprenolol (17).

Für Mepindolol wurde bislang keine signifikante Änderung der Serumcholesterinkonzentration veröffentlicht. Lediglich MARTIGNONI fand in einer Kurzzeitstudie einen leichten Abfall des LDL-Cholesterins bei unverändertem Gesamtcholesterinspiegel (131). Auch unter diuretischer Therapie mit Thiazidderivaten wurden - wie oben erwähnt - Veränderungen der Serumlipide beobachtet, wobei auch hier die Beeinflussung des Triglyzeridstoffwechsels ausgeprägter ist (54, 83, 95, 104, 108, 175). So kam es z. B. in einer Untersuchung von AMES und HILL trotz diätetischer Therapie mit Gewichtsabnahme unter diuretischer Therapie zu einem signifikanten Anstieg des Cholesterins und der Triglyzeride um durchschnittlich 11 mg/dl bzw. 34 mg/dl (5).

Eine randomisierte vergleichende Langzeituntersuchung über die Auswirkung einer Betablockermonotherapie bzw. einer Betablocker-Diuretikumkombination auf die Serumlipidkonzentration liegt bislang nicht vor. Ebenso wenig gibt es bis jetzt eine Veröffentlichung zu diesem Themenkreis mit einer Mepindolol-Hydrochlorothiazidkombination.

Die vorliegende Arbeit zeigt im Verlauf sowohl unter der alleinigen Mepindololgabe (Gruppe A) als auch bei Kombination mit Hydrochlorothiazid (Gruppe B) einen kontinuierlichen und nahezu parallel verlaufenden Anstieg von Gesamt- und LDL-Cholesterin, der jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant ist. Für die Gruppe A ($n = 9$) beträgt er durchschnittlich $7,9 \% = 18 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ bzw. $7,4 \% = 12 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ für das Gesamt- und LDL-Cholesterin.

In der Gruppe B ($n = 4$) ist die Tendenz zum Cholesterinanstieg ausgeprägter. Das Gesamtcholesterin steigt um $10,7 \%$ ($23 \text{ mg}/100 \text{ ml}$), LDL-Cholesterin um $14,8 \%$ ($20 \text{ mg}/100 \text{ ml}$). Bisher liegen nur zwei Langzeituntersuchungen zum Thema Mepindolol und Cholesterinstoffwechsel vor. Während OTERO et al. nach 45tägiger Therapie ($1 \times 10 \text{ mg}/\text{die}$) keine Veränderung von Gesamt- und LDL-Cholesterin sah, konnten SCHWARTZKOPFF und Mitarbeiter bei 35 Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach 24wöchiger Therapie mit Mepindolol in einer Dosierung von $5-10 \text{ mg}/\text{die}$ einen signifikanten Anstieg dieser Parameter finden (152, 177). Die Ursache dieser Veränderungen ist ungeklärt, ein spezifischer Effekt der β -Rezeptorenblockade scheint nicht vorzuliegen. Ebenso wenig ist der Cholesterinanstieg mit der intrinsischen sympathomimetischen Aktivität (ISA) zu korrelieren, da unter Langzeittherapie sowohl mit Pindolol als auch Alprenolol und Oxprenolol - β -Rezeptorenblocker mit z. T. ausgeprägter ISA - die Serumcholesterinkonzentration konstant blieb.

Unstrittig ist die ernährungsmäßige Beeinflussung des Cholesterinspiegels (5, 14, 175), eine Korrelation im Verhalten von Körpergewicht und Cholesterinkonzentration findet sich in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht. So beträgt das Verhältnis von gleichgerichteten Veränderungen, d. h. entweder gleichzeitige Zu- oder gleichzeitige Abnahme, zu entgegengesetzten 5 : 3 (Gruppe A) bzw. 6 : 6 (Gruppe A+B).

Die einzige Korrelation zeigt - wie erwartet - das Gesamt- und das LDL-Cholesterin. Bei allen Patienten verlaufen die Änderungen dieser Parameter gleichsinnig.

Im Zusammenhang dieser Diskussion ist es von Bedeutung, daß der Cholesterinspiegel einer jahreszeitlichen Schwankung unterliegt. So beschreiben SCHLIERF et al. (175) in einer Übersichtsarbeit über Einflüsse auf die Lipiddiagnostik, daß sich der Serumcholesterinspiegel im Jahresverlauf um etwa 40 mg/100 ml ändert, wobei das Minimum im Frühsommer und das Maximum in den Monaten November bis Januar ist. Hierdurch könnten entsprechende Veränderungen bei manchen Kurz- und Langzeituntersuchungen erklärt werden. Deshalb wurde unter der Fragestellung des weiteren Verlaufs die vorliegende Untersuchung mit einer allerdings kleinen Patientenzahl ($n = 5$) fortgeführt, und es zeigte sich insgesamt ein ungefähr sinusförmiger Kurvenverlauf der Cholesterinkonzentration mit einem Minimum etwa entsprechend den Ausgangswerten nach 1 1/2 und 2 1/2 Jahren sowie einem Maximum nach 1 und 2 Jahren, wobei die hohen Werte jeweils in den Wintermonaten erreicht wurden (nichtveröffentlichte Untersuchung).

Auch die Untersuchung von SCHWARTZKOPFF (177) beschreibt nach einem signifikanten Anstieg von Gesamt- und LDL-Cholesterin bis zur 24. Woche im weiteren Verlauf einen deutlichen Abfall. Bei Studienende nach 48 Wochen liegen sowohl Gesamt- als auch LDL-Cholesterin noch unter den entsprechenden Ausgangswerten. Leider wird die Frage der ernährungsmäßigen Beeinflussung und jahreszeitlichen Abhängigkeit des Cholesterinspiegels nicht diskutiert.

Insgesamt darf wohl - zumindest für den untersuchten Zeitraum - davon ausgegangen werden, daß weder eine β -Rezeptorenblockade im allgemeinen noch das Mepindolol speziell zu größeren Störungen im LDL-Cholesterinstoffwechsel führt. Die gefundenen Veränderungen lassen sich am ehesten als Folge unterschiedlicher Ernährungsgewohnheiten erklären. Für die Betablocker-Diuretikumkombinationen wurden solche jahreszeitlichen Schwankungen bisher nicht beschrieben, sind aber denkbar. Inwiefern der stärkere Anstieg von Gesamt- und LDL-Cholesterin unter der Kombinationstherapie (Gruppe B) durch einen additiven Effekt des Hydrochloro-

thiazid bedingt ist, kann mit der vorliegenden Arbeit nicht geklärt werden. Auch die Literatur gibt dafür nur indirekte Hinweise. Das heißt, daß ansteigende Serumcholesterinspiegel unter diuretischer Therapie beschrieben sind (5, 83, 95, 104, 108), jedoch bisher keine randomisierte Langzeituntersuchung eine Betablockermonotherapie mit einer Betablocker-Diuretikumkombination und einem Kontrollkollektiv bezüglich ihrer Wirkung auf den Cholesterinstoffwechsel vergleicht.

3. HDL-Cholesterin

Die High-density-Lipoproteine (HDL) bilden eine komplexe und heterogene Gruppe von Lipoproteinen, die eine bedeutende Rolle beim Lipidtransport im Plasma und bei der Cholesterinhomöostase spielen, insbesondere durch ihre Fähigkeit, den Efflux zellulären Cholesterins zu bewirken (16). Eventuell kommt ihnen auch eine Schlüsselfunktion bei der Regulation der zellulären Cholesterinkonzentration zu (14). Gebildet werden die High-density-Lipoproteine vermutlich beim Katabolismus triglyzeridreicher Lipoproteine unter Mitwirkung der Lipoproteinlipase, wobei deren Hemmung zu einem Anstieg der Triglyzeride mit Abfall des HDL-Cholesterins führt (59). Der Einfluß einer β -Rezeptorenblockade auf die Aktivität der Lipoproteinlipase wurde bereits im Rahmen der Wirkungen auf die Triglyzeride diskutiert.

Der HDL-Cholesterinspiegel wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Eine positive Korrelation findet sich mit: körperlicher Aktivität, Gewichtsreduktion, Äthanolgenuß, Östrogenen. Negativ korrelieren Übergewicht, Hypertriglyzeridämie und Lebererkrankungen (14, 16). Von verschiedenen Autoren wurde nun im Zusammenhang einer β -Rezeptorenblockade eine Abnahme des HDL-Cholesterins gesehen. Eine signifikante Verminderung fanden z. B. BIELMANN, LEREN, MOORJANI, DAY und Mitarbeiter sowie LEHTONEN und VIIKARI, wobei diese Verringerung der High-density-Lipoproteinkonzentration immer mit einem signifikanten Triglyzeridanstieg einhergeht (32, 33, 59, 120, 121, 140).

Jedoch ist der Einfluß einer β -Adrenolyse auf den Stoffwechsel der High-density-Lipoproteine umstritten. Verschiedene Untersuchungen zeigten keine wesentlichen Änderungen des HDL-Cholesterins, z. B. diejenigen von BIELMANN, MOORJANI, RÖSSNER, RYMASZEWSKI, JÜRGENSEN, GEMMA und OTERO et al. (33, 80, 105, 140, 152, 169, 172). Eine signifikante Zunahme der Serumtriglyzeridkonzentration fanden hier nur RÖSSNER und GEMMA (80, 169). In den anderen Studien wurden keine (105, 152, 172) bzw. nicht signifikante Anstiege gesehen (33, 140, 152). In der vorliegenden Untersuchung bleibt die HDL-Cholesterinkonzentration unter Mepindololtherapie über den Verlauf von 54 Wochen konstant. Dies entspricht dem Ergebnis der anderen bisher bekannt gewordenen Studien mit Mepindolol (131, 152). Nur SCHWARTZKOPFF und Mitarbeiter fanden einen leichten und nicht signifikanten Abfall von durchschnittlich 3 mg/100 ml nach 24wöchiger Therapie (177, 180). Insgesamt scheint es also unter β -rezeptorenblockierender Therapie mit Mepindolol zu keiner wesentlichen Beeinflussung des HDL-Cholesterins zu kommen. Nach van BRUMMELEN ist dies möglicherweise eine Folge der intrinsischen sympathomimetischen Aktivität mit ihrer verminderten Hemmwirkung auf die Lipoproteinlipase (44).

Auch Thiaziddiuretika scheinen den Stoffwechsel der High-density-Lipoproteine zu beeinflussen. Beispielsweise fand JOHNSON (104) nach einer vier Wochen dauernden Therapie mit Hydrochlorothiazid einen signifikanten HDL-Anstieg (Folge der Haemokonzentration?), während LEREN et al. (122) bei 10 Wochen Therapiedauer keine signifikante Änderung sehen konnte. Dementsprechend schreibt CUTLER (54) in einer Übersichtsarbeit über den Einfluß blutdrucksenkender Medikamente auf den Lipidmetabolismus, daß das HDL-Cholesterin unter Diuretikagabe nur wenig beeinflußt wird. Eine kombinierte Betablocker-Hydrochlorothiazidlangzeittherapie führt dagegen vermutlich zu einer Abnahme der High-density-Lipoproteine (17, 97, 122). Bei der vorliegenden Untersuchung mit einer Mepindolol-Hydrochlorothiazidkombination (Gruppe B) ist

zweierlei auffallend:

1. Im Vergleich zur Monotherapie ausgeprägte Schwankungen der Serum-HDL-Cholesterinkonzentration mit einem starken Abfall in der 40. Woche und anschließendem Wiederanstieg. Hier scheint es sich um einen Artefakt zu handeln.
2. Über den Studienverlauf bildet sich eine Tendenz zur Abnahme der High-density-Lipoproteine aus. Quantitativ beträgt sie nach 54 Wochen Therapie -5 mg/100 ml bzw. -10 %.

Insgesamt muß also bei Gabe einer Betablocker-Diuretikumkombination mit einem Abfall der HDL-Cholesterinkonzentration gerechnet werden. Dies gilt auch für die Kombination von Mepindolol mit Hydrochlorothiazid. Wegen der geringen Größe des untersuchten Kollektivs sowie möglicher medikamentenunabhängiger Effekte - Änderung der Ernährungsgewohnheit, Gewichtszunahme - bedarf dieses Ergebnis der weiteren Bestätigung.

4. Bewertung

Nach derzeitigem Wissensstand sind die in der vorliegenden Untersuchung aufgetretenen Veränderungen der Serumlipide als potentiell atherogen zu betrachten. Große epidemiologische Studien konnten übereinstimmend einen Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterinspiegel und koronarem Risiko aufzeigen (14, 106, 206).

Eine noch engere, allerdings inverse Korrelation besteht zwischen koronarer Herzkrankheit, ischämisch-zerebrovaskulären Erkrankungen (ischemic cerebrovasculaer disease = ICD) sowie dem HDL-Cholesterin (82, 106). Eine Abnahme dieser antiatherogen wirksamen Lipoproteine - den HDL kommt eine bedeutsame Rolle bei der Ausschleusung des Cholesterins aus der Zelle zu - bedeutet eine Zunahme des atherogenen Risikos (14, 82, 106, 170, 206, 209).

Die Bedeutung einer isolierten Erhöhung der Triglyzeridkonzentration als eigenständiger Risikofaktor im Rahmen der Atherogenese ist umstritten (ASSMANN 1982), insgesamt er-

scheint sie aber eher gering (KANNEL 1979, GORDON 1977).

Wie gezeigt, muß unter β -rezeptorenblockierender Langzeittherapie mit unvorteilhaften Veränderungen im Fettstoffwechsel gerechnet werden. Diese betreffen vor allem die Neutralfette und die High-density-Lipoproteine im Sinne eines Triglyzeridanstiegs bei Abnahme des HDL-Cholesterins; vermutlich als Folge einer verminderten Aktivität der Lipoproteinlipase. Dagegen scheint der Einfluß auf die Serumkonzentration des Gesamt- und LDL-Cholesterins eher gering (44, 59, 104).

Die Veränderungen der Serumlipide unter antihypertensiver Therapie zusammenfassend, beschreibt JOHNSON 1982 einen Anstieg der Triglyzeride unter β -Rezeptorenblockade als "the most consistent finding" (104). Zu praktisch dem gleichen Ergebnis kommt CUTLER (54). In einem Übersichtsartikel zu diesem Thema konstatiert er, daß nahezu alle Betablocker zu einem Anstieg der Triglyzeride und/oder Abfall der High-density-Lipoproteine führen. Von verschiedenen Autoren wird diese Aussage unterstützt (10, 59, 125, 170). Es steht zur Diskussion, inwieweit diese nach heutigem Verständnis potentiell atherogenen Veränderungen der Serumlipide den therapeutischen Nutzen einer β -Rezeptorenblockade einschränken, und ob durch die geeignete Wahl spezifischer β -Adrenolytika die Wirkung auf den Fettstoffwechsel minimiert werden kann. Viele Verfasser geben hier den sogenannten kardio- bzw. β_1 -selektiven Blockern den Vorzug (33, 44, 59, 124, 125, 138). BIELMANN spricht in diesem Zusammenhang sogar von einer "Lipidselektivität" (33). Allerdings wurden ungünstige Verschiebungen der Serumlipide sowohl unter unspezifischer β_1/β_2 -Rezeptorenblockade als auch unter β_1 -selektiver Blockade gesehen (59, 105). Zusammenfassend bezeichnen LOHMANN sowie JÜRGENSEN den Vorteil einer "kardio-selektiven" Blockade in dieser Beziehung als "marginal" bzw. von untergeordneter Bedeutung (105, 125).

Auch der intrinsischen sympathomimetischen Eigenwirkung (ISA) wird ein differenter Effekt auf den Fettstoffwechsel zuge-

schrieben (44, 60, 105). In einer aktuellen Literaturübersicht interpretiert van BRUMMELEN die Ergebnisse verschiedener Langzeituntersuchungen dahingehend, daß β -Rezeptorenblocker mit ISA den geringsten Triglyzeridanstieg verursachen und zudem eine Zunahme der HDL-Cholesterinkonzentration bewirken (44). Nach JÜRGENSEN sind im allgemeinen sämtliche Untersuchungen, die Änderungen der Serumlipide zeigen, mit Betablockern ohne ISA durchgeführt worden (105).

Im Widerspruch dazu zeigen sowohl die vorliegende Arbeit als auch andere Studien mit Mepindolol, Oxprenolol sowie Pindolol, daß trotz sympathomimetischer Eigenwirkung Veränderungen der Serumlipide möglich sind (17, 59, 131, 152, 177). Vieles - und das ist auch ein Resultat dieser Untersuchung - weist darauf hin, daß weniger die speziellen Eigenschaften eines β -Rezeptorenblockers, sondern vielleicht Ernährungsgewohnheiten für Verschiebungen des Lipidprofils ausschlaggebend sind (125). Hier bieten sich adäquate diätetische Maßnahmen an, um atherogenen Veränderungen der Lipoproteine entgegenzuwirken.

Die Frage, ob der Nutzen einer β -Rezeptorenblockade das Risiko einer Dyslipoproteinämie aufwiegt, wurde von SHAW und Mitarbeitern bereits 1978 formuliert und kann bis heute nicht sicher beantwortet werden (179). Verschiedene Langzeituntersuchungen, z.B. im Rahmen der sekundären Prävention nach Myokardinfarkt deuten auf einen günstigen Effekt hin (100, 203, 204), allerdings sind die Ergebnisse widersprüchlich (12, 100, 190) und sicher von anderen unerwünschten Wirkungen einer Betablockade - u. a. der negativen Inotropie - wesentlich beeinflusst.

Unabhängig davon ist eine Überwachung und gegebenenfalls diätetische Korrektur des Fettstoffwechsels sicher empfehlenswert.

d) Harnsäure

In einer Übersichtsarbeit über die Zunahme der Serumharnsäurekonzentration unter antihypertensiver Therapie schreibt BENGTTSSON (26), daß ein solcher Anstieg erstmals 1958 unter Diuretikagabe beobachtet wurde. Im gleichen Jahr wurden sogar akute Gichtanfälle unter dieser Therapie beschrieben (26). Diese ersten Veröffentlichungen wurden in der Zwischenzeit vielfach bestätigt (27-29, 83, 96, 97, 108, 139) und haben ihren Eingang in das Wissen gängiger internistischer und pharmakologischer Lehrbücher gefunden (70, 92).

In der vorliegenden Studie wurde bei einem Teil der Patienten Hydrochlorothiazid zusätzlich zu dem Betablocker Mepindolol gegeben. Für diese Diuretikum ist der Einfluß auf den Serumharnsäurespiegel ebenfalls gut belegt (26, 27, 96, 97, 108). Auch unter β -Rezeptorenblockade wurde vielfach ein Anstieg der Uratkonzentration gesehen (8, 9, 25, 28, 29, 80, 83, 119, 121, 155, 177, 193), wobei die durchschnittliche Zunahme zwischen 6 % (8) und 26 % (9) schwankt.

Die vorliegende Untersuchung zeigt für beide Patientengruppen einen signifikanten Anstieg der Serumharnsäure (vgl. Abb. 8). Bei Studienabschluß beträgt er unter Mepindolol-Monotherapie durchschnittlich 1,7 mg/100 ml, bei kombinierter Therapie durchschnittlich 1,8 mg/100 ml. Dies entspricht etwa einer Zunahme um 35 %. Für den β -Rezeptorenblocker Mepindolol wurde bisher kein vergleichbares Ergebnis veröffentlicht, allerdings zeigt eine noch nicht publizierte Arbeit von SCHWARTZKOPFF und Mitarbeitern (177) einen ähnlich starken Anstieg nach 48wöchiger Therapie. Dieser überdurchschnittliche Einfluß auf den Uratspiegel läßt die Möglichkeit offen, daß neben der betablockierenden Wirkung ein zusätzlicher substanzeigener Effekt des Mepindolols auf den Harnsäurestoffwechsel einwirkt. Hier sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, besonders da es unter dieser Therapie (Gruppe A) bei allen Patienten zu einem Anstieg kam. Eine Abhängigkeit vom Verhalten des Körpergewichts,

wie sie HELGELAND et al. (96) im Rahmen der Osloer Studie für Thiaziddiuretika gesehen hatten, scheint für Mepindolol nicht zu bestehen. Jedenfalls kommt es in der vorliegenden Arbeit auch bei Patienten mit unverändertem Körpergewicht bzw. Gewichtsabnahme zu einem Harnsäureanstieg. Vergleichbare Ergebnisse unter Betablockade wurden hierzu von LEREN (121) sowie BERGLUND (29) und Mitarbeitern beschrieben. Verschiedene Autoren sahen einen dosisabhängigen Einfluß im Sinne einer positiven (9) bzw. umgekehrten Korrelation (119, 155) auf die Serumuratkonzentration; HELGELAND et al. (96) fanden bei Hypertonikern eine Prävalenz zur Hyperurikämie. Die klinische Einschätzung dieser Veränderungen ist bislang offen. Während weitgehend Einigkeit besteht, daß eine kombinierte Therapie (β -Rezeptorenblocker und Diuretikum) im Vergleich zur Monotherapie zu einem zusätzlichen Harnsäureanstieg führen kann (97, 119, 155), ist die praktische Relevanz bisher jedoch noch nicht geklärt. Nach BENGTSOON (26) ist der betablockerinduzierte Harnsäureanstieg im allgemeinen von so geringer Bedeutung, daß bei symptomlosen Patienten auf eine Kontrolle des Plasmaspiegels verzichtet werden kann. In Anbetracht des vorliegenden Ergebnisses kann dies meines Erachtens - zumindest für den Betablocker Mepindolol - z. Zt. nicht mehr gelten.

Auch in der Roten Liste 1983 (171) findet sich kein Hinweis auf diese unerwünschte Begleiterscheinung im Rahmen einer β -rezeptorenblockierenden Therapie. Sollte der hier gesehene ausgeprägte Anstieg der Uratkonzentration von anderen Untersuchern bestätigt werden, erscheint hier ein entsprechender Zusatz angezeigt.

Die Ursache dieser Wechselwirkung mit dem Harnsäurestoffwechsel ist bislang nicht geklärt, möglicherweise kommt es aber infolge eines verminderten renalen Plasmaflusses mit Abnahme der glomerulären Filtrationsrate zu einer Verringerung der Harnsäureausscheidung (26).

e) Blutzucker

Die Beeinflussung des Glukosestoffwechsels durch β -Rezeptorenblocker ist über verschiedene Mechanismen denkbar. So könnte es z. B. durch Veränderung der Insulin- (101, 124, 126, 144), ACTH- (103), STH- (63, 103, 124, 125) sowie Katecholamin- (43, 78, 109, 111, 115) und Glucagoninkretion (124, 183) zu einer Modifikation der Serumglukosekonzentration kommen.

Denkbar wäre auch eine direkte Einwirkung auf die Gluconeogenese (134) bzw. die Glycogenolyse (109, 124, 134, 180) oder den Glukoseumsatz.

Bisher besteht allerdings nur dahingehend eine Übereinstimmung, daß unter Betablockade die kompensatorischen Mechanismen bei Hypoglykämie supprimiert sind und damit der hypoglykämische Zustand aggraviert werden kann (56, 61, 103, 134, 183, 196). Davon sind besonders Personen mit verminderten Glycogenreserven, wie z. B. Diabetiker oder Hungernde, betroffen (3, 57, 61, 196). Dagegen scheint die Wirkung auf den Nüchternblutzucker nur gering zu sein. Größere Veränderungen der Serumglukosekonzentration wurden weder nach Akutgabe (3, 57, 93, 112, 123, 133, 143, 144, 186) noch unter Betablockerlangzeittherapie gesehen (5, 29, 58, 65, 94, 149, 153, 156, 168, 179).

Die vorliegende Untersuchung (vgl. Abb. 8) zeigt, daß auch unter Mepindololtherapie der Glukosespiegel nicht verändert wird. Praktisch bleibt er während des gesamten Studienverlaufs über 54 Wochen konstant und bestätigt den geringen Einfluß einer Betablockade auf den Nüchternblutzucker.

Zu den möglichen Nebenwirkungen einer diuretischen Therapie mit Hydrochlorothiazid zählt auch die Verschlechterung der Glukosetoleranz mit Anstieg des Glukosespiegels (27, 70, 104, 108, 171). Trotzdem kommt es bei den Patienten, die neben dem Betablocker Mepindolol zusätzlich 25 mg Hydrochlorothiazid/die einnahmen, zu einer zwar nur leichten, aber

kontinuierlichen Abnahme des Zuckerspiegels von anfänglich 124 mg/100 ml auf 120 mg/100 ml bei Studienabschluß.

Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, daß es weder unter Mepindololmono- noch unter Mepindolol-Hydrochlorothiazidtherapie zu gravierenden Veränderungen des Nüchternblutzuckers zu kommen scheint, wobei diese Aussage für die Kombinationsbehandlung wegen der geringen Anzahl der Patienten einer weiteren klinischen Bestätigung bedarf. Allerdings unterstützen bisherige Veröffentlichungen auch bezüglich der Kombinationstherapie die hier vorliegenden Ergebnisse (65, 168).

f) Nebenwirkungen und Verträglichkeit

In einem Übersichtsaufsatz zum Problem der Nebenwirkungen einer β -adrenolytischen Therapie schreibt GUGLER 1978 in 'Der Internist' (88), daß bei etwa 10 % der mit β -Rezeptorenblockern behandelten Patienten Nebenwirkungen beobachtet werden, wobei der Schweregrad dieser unerwünschten Begleiterscheinungen überwiegend der Gruppe A (= gut tolerierbar) zugeordnet werden kann.

Wie auch in der Einleitung dargestellt, unterteilt er die Nebenwirkungen in unspezifische (Typ I), d. h. wenig charakteristisch und ohne direkten Bezug zur Betablockade, und spezifische Nebenwirkungen mit einem gesicherten Zusammenhang, wobei sich der Typ IIa auf spezifische, aber wenig bedrohliche und der Typ IIb auf spezifische und potentiell bedrohliche Nebenwirkungen bezieht.

Wenn man sich an dieser Einteilung orientiert, sind die in der vorliegenden Untersuchung aufgetretenen unerwünschten Begleiterscheinungen praktisch ausschließlich den Typen I und IIa zuzuordnen. Einzig mögliche Ausnahme ist ein 61jähriger Patient, der neun Monate nach Beginn der Mepindololtherapie an "akutem Herzversagen" verstarb. Nach Angaben der Ehefrau fiel er beim Einkauf plötzlich tot um. Eine

Autopsie wurde nicht durchgeführt, die Todesursache ist somit nicht geklärt.

Daß es sich hier um eine Typ IIB Nebenwirkung, z. B. in Form einer totalen sinuaurikulären oder atrioventrikulären Überleitungsblockierung unter Betablockertherapie gehandelt hat, läßt sich zwar nicht sicher ausschließen, erscheint jedoch eher unwahrscheinlich, da sich in dem von uns durchgeführten Kontrollelektrokardiogramm unter Mepindololmedikation keine Störung der Erregungsleitung zeigte.

Zwar wurden von insgesamt 10 der 16 Patienten im Verlauf der 54wöchigen Studie die verschiedensten Beschwerden wie Schlafstörung, Schwindelgefühl, Konzentrationsschwäche, Sehstörung oder Oberbauchbeschwerden geäußert, ein direkter und relevanter Zusammenhang mit der Medikation ergibt sich m. E. aber hauptsächlich bei der Schlafstörung. Dieser Begriff umfaßt ebenso Einschlaf- als auch Durchschlafstörungen sowie Alpträume und wurde von insgesamt sechs Patienten angegeben, ohne daß sich jedoch die Notwendigkeit zum Abbruch der Therapie ergeben hätte. Während entsprechende Klagen zu Beginn der Therapie, d. h. bei den ersten Kontrolluntersuchungen nach zwei und vier Wochen von fünf Personen geäußert wurden, kam es im weiteren Verlauf zu einer deutlichen Abnahme dieser Beschwerden, was auf einen Adaptionseffekt schließen läßt.

Von verschiedenen Autoren (88, 176, 197) wurden diese zentralnervösen Nebenwirkungen mit der intrinsischen sympathomimetischen Aktivität (ISA) in Verbindung gebracht. Ausgeprägte Schlafstörungen wurden zum Beispiel unter Therapie mit Pindolol, einem β -Rezeptorenblocker mit starker ISA, beobachtet (43).

Zu einem diesbezüglich ähnlichen Ergebnis kamen MASONI et al. (168) nach sechswöchiger Mepindolol-Monotherapie. Als häufigste Nebenwirkung wurde von den Patienten Schlaflosigkeit

keit angegeben, ohne daß jedoch deshalb die Therapie vorzeitig beendet werden mußte.

Daß diese unerwünschte Begleiterscheinung die Patientencompliance negativ beeinflusste, kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dementsprechende Klagen wurden jedoch nicht geäußert. Vielmehr scheint die relativ große Zahl der Studienabbrüche eher Folge der langen Studiendauer und der relativ häufigen und aufwendigen Kontrolluntersuchungen zu sein.

Neben der subjektiven Beurteilung der Verträglichkeit wurden zur Überprüfung der Therapiesicherheit regelmäßige Kontrollen der Leber- und Nierenwerte (SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Gamma-GT; Harnstoff, Kreatinin) sowie des Blutbildes (Hämoglobin und Erythrozytenzahl) durchgeführt.

Bei keinem Patienten waren diese Sicherheitsparameter pathologisch verändert, so daß davon ausgegangen werden kann, daß Mepindolol in der gegebenen Dosierung und über den untersuchten Zeitraum weder die Integrität der Leberzelle noch die Ausscheidungsfunktion der Nieren oder die Hämatopoese negativ beeinflusst.

V. ZUSAMMENFASSUNG

=====

In einer kontrollierten prospektiven Studie wurde die Wirkung von Mepindolol - ein nichtselektiver Betablocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität - allein (n=13) oder in Kombination mit dem Saluretikum Hydrochlorothiazid (n=17) auf Ruhe- und durch Ergometrie stimulierten Belastungsblutdruck untersucht.

Die Fragestellung lautete: Um wieviel Prozent werden der systolische (RRs) und diastolische Blutdruck (RRd) sowie die Herzfrequenz (HF) und das Druckfrequenzprodukt (DFP) bei zwei unverbundenen Hypertonikerkollektiven durch eine einjährige Mono- bzw. Kombinationstherapie gesenkt?

Neben den bekannten hämodynamischen Effekten beeinflussen β -Rezeptorenblocker und Thiaziddiuretika verschiedene Stoffwechselprodukte wie die Serumlipoproteine (31, 33, 54, 58, 59, 96, 97, 121, 193, 198), die Serumharnsäure (9, 25, 28, 76, 119) und den Blutzucker (3, 124, 174), wobei Ursache, Umfang und klinische Relevanz dieser Veränderungen umstritten sind.

Deshalb wurde weiter untersucht, ob sich die Lipide des Blutes (Triglyzeride, Cholesterin) während der Langzeittherapie verändern, und wie sich dabei das LDL- und HDL-Cholesterin verhält. Außerdem wurde der Nüchternblutzucker und die Serumharnsäure regelmäßig kontrolliert.

Untersucht wurden 30 Patienten mit essentieller arterieller Hypertonie bzw. einem Belastungshypertonus und nach individuellen Erfordernissen entweder nur mit Mepindolol (2 x 2,5 - 2 x 5 mg/die) oder mit Mepindolol (2 x 2,5 - 2 x 5 mg/die) und Hydrochlorothiazid (25 mg/die) therapiert. Die Indikation zur Kombinationstherapie stellte sich bei unzureichender Blutdrucksenkung unter Mepindololmonotherapie oder zur Prophylaxe einer Herzinsuffizienz.

Bei der medikamentenfreien Voruntersuchung (Zeitpunkt 0) und den im zeitlichen Abstand von 6-7 Wochen folgenden Kontrolluntersuchungen wurden die erwähnten Stoffwechselfparameter bestimmt. Zusätzlich wurde die Hämodynamik (Blutdruck und Herzfrequenz) sowohl in Ruhe als auch unter körperlicher Belastung gemessen. Das Druckfrequenzprodukt wurde errechnet (arterieller Mitteldruck $\times$ Herzfrequenz).

Die bei der Ergometrie vom Patienten zu erbringende Leistung betrug 0,5 Watt/kg Körpergewicht in der ersten und zweiten Belastungsminute, danach 1 W/kg KG und in der fünften und sechsten Belastungsminute 1,5 W/kg KG.

Nach Ablauf der gut einjährigen Belastungsdauer hatten 16 Probanden regelmäßig ihre Termine wahrgenommen, 10 mußten wegen mangelhafter Compliance ausgeschlossen werden, 4 Patienten benötigten eine dem Studiendesign inkompatible Zusatzmedikation.

Wie die Abbildungen 4-6 zeigen, beeinflußt Mepindolol allein und in Kombination mit Hydrochlorothiazid günstig die Hämodynamik. Dieser Effekt findet sich nicht nur unter Ruhebedingungen, sondern auch bei der ergometrischen Belastung. Hier kommt es zu einem signifikanten Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der Herzfrequenz und des Druckfrequenzprodukts ($p < 0,05$).

Nach 54wöchiger Therapie beträgt der durchschnittliche Abfall des Ruheblutdrucks unter Mepindololmonotherapie 8 % bzw. 10 % (RRs/RRd). Die Herzfrequenz sinkt um 9 %, das DFP um 16 %.

Am Ende der 3. Belastungsminute - bei einer zu erbringenden Leistung von 1 W/kg KG - macht die Abnahme 8,9 % und 13 % (RRs, RRd, HF) sowie 20 % (DFP) aus.

Bei den kombiniert behandelten Patienten sinken Blutdruck und Herzfrequenz im gleichen Zeitraum unter Ruhebedingungen um 18, 6 und 19 % (RRs, RRd, HF) und nach dreiminütiger Belastung um 18, 12 und 22 % (RRs, RRd, HF). Hier vermindert

sich das Druckfrequenzprodukt in Ruhe um 28 % und unter Belastung um 34 %.

Nach DIETZ et al. (62) sowie FITZGERALD (67) beträgt das durchschnittliche hypotensive Profil unter Betablockade -24/-16 mm Hg bzw. -15-20 % (RRs) und -10-15 % (RRd).

In der vorliegenden Arbeit wurden diese Werte nicht ganz erreicht. Neben der Abhängigkeit des Blutdruckabfalles von der Dosierung (4, 193) muß natürlich auch der Ausgangsblutdruck berücksichtigt werden. Je geringer dieser erhöht ist, um so geringer ist auch die Blutdruckabnahme (67, 152). Überraschenderweise findet sich - trotz substanz eigener ISA - auch unter Ruhebedingungen eine deutlich negativ chronotrope Wirkung von Mepindolol. Dies wird sowohl bei Akutgabe als auch unter Dauertherapie von anderen Autoren bestätigt und läßt darauf schließen, daß Mepindolol über keine ausgeprägte intrinsische sympathomimetische Aktivität verfügt (20, 35, 37, 38, 42, 50, 132, 152, 208).

Unter Kombinationstherapie mit Hydrochlorothiazid kommt es ebenfalls zu einer Abnahme des arteriellen Druckes und der Herzfrequenz, wobei der systolische Blutdruck und die Frequenz im Vergleich zur Monotherapiegruppe wesentlich stärker abfallen. Allerdings ist die Minderung des diastolischen Blutdruckes weniger ausgeprägt.

Ein Vergleich der Wirksamkeit von Mono- und Kombinationstherapie ist vom Studiendesign nicht möglich, in der Literatur besteht jedoch weitgehende Übereinstimmung, daß eine kombinierte Betablocker-Diuretikumtherapie zu einer stärkeren Blutdrucksenkung führt (9, 17, 30, 96).

Vom zeitlichen Verlauf betrachtet, zeigt diese Studie deutlich, daß der maximale antihypertensive Effekt einer Betablockertherapie erst nach mehreren Wochen eintritt, wobei die Kombinationsbehandlung die bessere Langzeitwirkung haben dürfte.

Als Nebenwirkung der Mono- und der Kombinationstherapie stiegen bei relativer Konstanz von Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie des Nüchternblutzuckers die Triglyzeride deutlich an, d. h. um 21 % ($p < 0,05$) bzw. 33 %. Diese Erhöhung der Triglyzeride ist kein dem Mepindolol eigener Effekt, er wurde sowohl für kardioselektive (31, 58, 179) als auch für nichtselektive Betablocker mit ISA (174, 179) beschrieben. Nach JOHNSON (1982) ist dieser Effekt auf den Lipidstoffwechsel "the most consistent finding" bei Therapie mit β -Rezeptorenblockern.

Auch Thiazide können die Serumtriglyzeride erhöhen (5, 96, 104). Der stärkere Triglyzeridanstieg unter Kombinations-therapie ist deshalb möglicherweise eine Folge des additiven Effektes von Hydrochlorothiazid auf den Triglyzeridstoffwechsel (17, 98).

Beachtet werden sollte, daß zwischen Anstieg und Abnahme des Körpergewichts und dem Verhalten der Triglyzeride eine enge Korrelation besteht. Von 9 Patienten, die nur mit Mepindolol therapiert wurden, stiegen bei 6 Patienten das Körpergewicht und die Triglyzeride an. Bei zwei weiteren Patienten fand sich eine Abnahme dieser Parameter. Dieser Zusammenhang wurde auch von anderen Autoren (96, 98, 124) gesehen und unterstreicht die wichtige Bedeutung der Ernährung auf den Lipidstoffwechsel. Hierdurch könnten Widersprüchlichkeiten vieler Untersuchungen zum Thema Betablockade und Fettstoffwechsel gedeutet werden.

Als Ursache des Triglyzeridanstieges unter Betablockade werden eine Hemmung der Lipoproteinlipase (59) und der LCAT sowie eine Stimulierung der katecholaminunabhängigen Lipolyse (125) neben alimentären Einflüssen angeführt.

Die Cholesterinhomöostase scheint im Gegensatz zu dem Triglyzeridstoffwechsel weitgehend unabhängig von adrenergen Mechanismen zu verlaufen. Keine oder allenfalls geringe Auswirkungen wurden unter Betablockade auf das Gesamt- bzw.

LDL-Cholesterin beschrieben (17, 58, 59, 83, 121, 152). Auch die vorliegende Untersuchung zeigt nur einen geringen Anstieg von Gesamt- und LDL-Cholesterin.

Das antiatherogene HDL-Cholesterin blieb unter Mepindolol weitgehend konstant. Ein ähnlicher Befund wurde auch an anderer Stelle beschrieben (131, 152).

Zusammenfassend ist zu sagen, daß unter Betablockertherapie mit potentiell atherogenen Veränderungen der Serumlipide gerechnet werden muß, wobei diese unerwünschte Nebenwirkung möglicherweise durch die Kombination mit einem Thiaziddiuretikum verstärkt wird. Das Ausmaß dieser Veränderungen dürfte aber wesentlich von Ernährungsgewohnheiten mit abhängen.

Ferner zeigte sich unter Betablockade eine signifikante Zunahme der Serumharnsäure, die sowohl bei der Mono- als auch bei der Kombinationstherapie ca. 35 % betrug. Dieser Befund liegt deutlich über dem bisher beschriebenen Ausmaß eines Harnsäureanstiegs unter Betablockade (9, 25, 28, 83, 119, 121, 155, 193).

Deshalb empfiehlt sich bei Mepindolol Langzeittherapie eine regelmäßige Überwachung des Fett- und Harnsäurestoffwechsels. Gegebenenfalls sollte zur Vermeidung einer Dyslipoproteinämie auf entsprechende Diät und das Körpergewicht geachtet werden.

LITERATURVERZEICHNIS

=====

1. AHLQUIST, R. P.:
A study of the adrenotropic receptors.
Am. J. Physiol. 153, 586 (1948)
2. AIGNER, A.:
Therapie mit β -Rezeptorenblockern.
Herzmedizin 2, 4, 169-170 (1979)
3. ALLISON, S. P., M. J. CHAMBERLAIN, J. E. MILLER,
R. FERGUSON, A. P. GILLET, B. V. BEMAND, R. A. SAUNDERS:
Effects of Propranolol on blood sugar, insulin and free
fatty acids.
Diabetologia 5, 339-342 (1969)
4. AMERY, A., L. BILLIET, A. BOEL, R. FAGARD, T. REYBROUCK,
J. WILLEMS:
Mechanism of hypotensiv effect during beta-adrenergic
blockade in hypertensive patients.
Am. Heart J. 91, 634-642 (1976)
5. AMES, R. P., P. HILL:
Elevation of serum lipid levels during diuretic therapy
of hypertension.
Am. J. Med. 61, 748-757 (1976)
6. ANDERSSON, R., S. JOHANSSON:
Beta-adrenoceptors and the cyclic AMP System.
Acta Pharmacol. Toxicol 44, Suppl. 2, 21-27 (1979)
7. ANDERSSON, K.-E.:
Adrenoceptors-classification, activation and blockade by
drugs.
Postgrad. Med. J. 56, Suppl. 2, 7-16 (1980)

8. ANDERSSON, O., G. BERGLUND, R. DESCAMPS, J. THOMIS:
Sotalol and Metoprolol comparison of their antihypertensive effect.
Eur. J. clin. Pharmacol. 21, 87-92 (1981)

9. ANGERVALL, G., U. BYSTEDT:
The effect of Alprenolol and Alprenolol in combination with Saluretics in Hypertension.
Acta Med. Scand. 554 (Suppl.) 39-45 (1974)

10. ANONYMOUS:
Antihypertensive Drugs, plasma lipids, and coronary disease.
Lancet 2, 19-20 (1980)

11. ARNER, P.:
Relationship between Intracellular Cyclic AMP and Lipolysis in Human Adipose Tissue.
Acta Med. Scand. 200, 3, 179-186 (1976)

12. Arznei-Telegramm:
Europa: Betablocker Oxprenolol (Trasicor^R) für sekundäre Infarktprävention ungeeignet.
Arzneim.-telegramm 10, 95 (1983)

13. ASMAL, A. C., W. P. LEARY, J. CARBONI, S. WATTRUS:
Acute metabolic effects of beta-adrenergic blockade in maturity-onset diabetics.
Pharmatherapeutica 2, 76-81 (1978)

14. ASSMANN, G.:
Lipidstoffwechsel und Atherosklerose.
Schattauer Verlag GmbH Stuttgart (1982)

15. ATTERHÖG, J.-H., H. DUNER, B. PERNOW:
Hemodynamic effect of long-term treatment with pindolol in essential hypertension with special reference to the resistance and capacitance vessels of the forearm.
Acta med. Scand. 202, 517-521 (1977)

16. AUERSWALD, W., W. DOLECHEL:
Zur Frage von Stoffwechselindikatoren ("Risikofaktoren") atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen und deren ernährungsmäßiger Beeinflußbarkeit.
Wien. klin. Wschr. 3, 80-84 (1980)

17. BALLANTYNE, D., F. C. BALLANTYNE, Mc MURDO:
Effect of slow oxprenolol and a combination of slow oxprenolol and cyclopenthiazid on plasma lipoproteins.
Atherosclerosis 39, 301-306 (1981)

18. BARBORIAK, I. J., H. D. FRIEDBERG:
Propranolol and Hypertriglyceridemia.
Atherosclerosis 17, 1, 31-35 (1973)

19. BARGER, G., H. H. DALE:
Chemical structure and sympathomimetic action of amines.
J. Physiol. 41, 19 (1910)

20. BARONTINI, M. B., C. A. FELDSTEIN, M. I. ARMANDO, A. MARCHEZOTTI, G. M. LEVIN, A. VILCHES, A. OLIVIERI, J. E. BURUCKA:
Sympathetic nervous system response to graded exercise: Effect of beta-blockade.
Hypertension 3, Suppl. 2, 155-159 (1981)

21. BEERMANN, B., M. L. GROSCHINSKY-GRIND, A. ROSÉN:
Absorption, metabolism, and excretion of hydrochlorothiazide.
Clin. pharmacol. Ther. 19, 531-537 (1976)

22. BEERMANN, B., M. GROSCHINSKY-GRIND:
Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man.
Europ. J. clin. Pharmacol. 12, 297-303 (1977)

23. BEERMANN, B., L. FAHRAEUS, M. GROSCHINSKY-GRIND,
B. LINDSTROM:
Placental transfer of hydrochlorothiazide.
Gynecol. Obstet. Invest. 11, 45-48 (1980)

24. BEINART, I. W., D. G. CRAMP, R. M. PEARSON, C.W.H.HAVARD:
The effect of Metoprolol on plasma lipids.
Postgrad. Med. J. 55, 709-711 (1979)

25. BENGTTSSON, C.:
Long-term effect of Alprenolol as antihypertensive agent.
Acta Med. Scand. 195, Suppl. 554, 9-14 (1974)

26. BENGTTSSON, C.:
Elevated serum uric acid levels during treatment with
antihypertensive drugs.
Acta Med. Scand. 628, Suppl., 69-71 (1979)

27. BERGLUND, G., O. ANDERSSON:
Low doses of Hydrochlorothiazide in hypertension anti-
hypertensive and metabolic effects.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 10, 3-4, 177-182 (1976)

28. BERGLUND, G., O. ANDERSSON, O. LARSSON, L. WILHELMSEN:
Antihypertensive effect and side-effects of Bendroflume-
thiazide and Propranolol.
Acta Med. Scand. 199, 6, 499-506 (1976)

29. BERGLUND, G., O. ANDERSSON:
Beta-blockers or diuretics in hypertension? A six year
follow up of blood pressure and metabolic side effects.
Lancet 1, 744-747 (1981).

30. BEVEGÅRD, S., J. CASTENFORS, M. DANIELSON:
Haemodynamic effects of saluretic treatment and β -receptor blockade in patients with essential hypertension.
Acta Med. Scand. 201, 99-104 (1977)

31. BIELMANN, P., G. LEDUC:
Effects of Metoprolol und Propranolol on lipid metabolism.
Int. J. Clin. Pharmacol. 17, 378-382 (1979)

32. BIELMANN, P., G. LEDUC, M. GERMAIN:
Betablockers and changes in lipoprotein fractions.
New Engl. J. Med. 302, 298 (1980)

33. BIELMANN, P., D. BRUN, C. GAGNÉ, S. MOORJANI, J.-C. JÉQUIER, M. BERTRAND, P.-J. LUPIEN:
Betablockers and their effects on lipoproteins, phospholipids, apoproteins A and B, in whole plasma and the different fractions.
Int. J. clin. Pharmacol., Ther. Toxicol. 6, 259-264 (1982)

34. BOLTE, H. D.:
Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern bei koronarer Herz-
erkrankung.
Internist 19, 520-526 (1978)

35. BONELLI, J.:
Haemodynamic characterization of a new β -receptor blocker: MEPINDOLOL at rest, during ergometer exercise and in the isoproterenol study in comparison with practolol and pindolol.
Int. J. clin. Pharmacol. 15, 325-331 (1977)

36. BONELLI, J., D. MAGOMETSCHNIGG, G. HITZENBERGER, G. KAIK:
A model for distinguishing between β_1 -receptors which mediate a specific effect on the heart rate and those which mediate a positively inotropic effect.
Int. J. clin. pharm. 15, 381-383 (1977)

37. BONELLI, J. D. MAGOMETSCHNIGG, G. HITZENBERGER, G. KAIK:
Haemodynamische Veränderungen unter körperlicher Belastung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit vor und nach Mepindolol-Sulfat.
Z. Kardiologie. 67, 51-56 (1978)
38. BONELLI, J., D. MAGOMETSCHNIGG, G. HITZENBERGER, G. KAIK:
Haemodynamischer Unterschied zwischen Mepindolol-Sulfat und Propranolol nach vierwöchiger Behandlung in Ruhe und unter körperlicher Belastung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.
Z. Kardiologie. 67, 46-50 (1978)
39. BONELLI, J., D. MAGOMETSCHNIGG, H. SCHÖBER, G. KLEINBERGER, H. PICHLER, G. KAIK:
Therapeutische doppelblinde cross-over-Studie mit Mepindolol-Sulfat bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.
Wien. Med. Wochenschr. 129, 19 541-546 (1979)
40. BONELLI, J.:
Beta-Rezeptoren-Blockade.
Springer, Vienna (1979)
41. BONELLI, J., G. HITZENBERGER, W. KRAUSE, H. WENDT, U. SPECK:
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Mepindolol-Sulphate.
Int. J. Pharm. 4, 169-176 (1980)
42. BRANDT, D., W. KLEIN, E. MAURER:
Hämodynamische Effekte von Beta-Rezeptorenblockern mit und ohne sympathikomimetische Eigenwirkung bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion.
In: Hitzenberger, G., B. Berzewski (Hrsg)
Beta-Rezeptoren-Antagonisten in der Therapie der koronaren Herzkrankheit und der Hypertonie, München-Deisenhofen, Dustri-Verlag Dr. K. Feistle (1982)

43. BRECHT, H. M., F. BANTHIEN, W. SCHOEPPPE:
Decrease in plasma noradrenaline levels following long-term treatment with pindolol in patients with essential hypertension.
Klin. Wschr. 54, 1095-1105 (1976)
44. V. BRUMMELEN, P.:
The relevance of intrinsic sympathomimetic activity for β -blocker-induced changes in plasma lipids.
J. cardiovasc. Pharmacol. 5, Suppl. 1, 851-855 (1983)
45. BUCHER, H. W., P. STUCKI:
The effect of various beta-receptor blocking agents on platelet aggregation.
Experientia 25, 280 (1969)
46. BÜHLER, F. R., W. KOWSKI, P. BOLLI, O. BERTEL:
Das Potential der Betablocker in der Hochdruckbehandlung.
Internist 19, 510-519 (1978)
47. BURNS, T. W., J. M. MOHS, P. E. LANGLEY, R. YAWN, G. R. CHASE:
Regulation of human lipolysis. In vivo observations on the role of adrenergic receptors.
J. Clin. Invest. 53, 338-341 (1974)
48. CANNON, W. B., A. ROSENBLUETH:
Studies on conditions of activity in endocrine organs
XXIX Sympathin E and Sympathin I.
Am. J. Physiol. 104, 557 (1933)
49. CARLSSON, E., C.-G. DAHLOF, A. HEDBERG, H. PERSSON, B. TANGSTRAND:
Differentiation of cardiac chronotropic and inotropic effects of β -adrenoceptor agonists.
Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol. 300, 101 (1977)

50. CARRAGETA, M.:
Nicht-invasive Blutdrucküberwachung unter der Therapie mit Betablockern.
In: HITZENBERGER, G., B. BERZEWSKI (Hrsg.)
Beta-Rezeptoren-Antagonisten in der Therapie der koronaren Herzkrankheit und der Hypertonie, München-Deisenhofen, Dustri-Verlag Dr. K. Feistle (1982)

51. CARRUTHERS, S. G., J. G. KELLY, D. G. McDEVITT, R. G. SHANKS:
Blood levels of practolol after oral and parenteral administration and their relationship to exercise.
Clin. Pharmacol. Ther. 15, 497-509 (1974)

52. CARRUTHERS, S. G., R. G. SHANKS, D. G. McDEVITT:
Intrinsic heart rate on exercise and β -adrenoceptor blockade.
Br. J. clin. Pharmacol. 3, 991-999 (1976)

53. CHOWANETZ, W., K. MÜLLER, W. GROSS:
Der Einfluß von Propranolol und Metoprolol auf betaadrenerge Stoffwechselreaktionen.
Med. Klin. 74, 1286-1290 (1979)

54. CUTLER, R.:
Effect of antihypertensive agents on lipid metabolism.
Am. J. Cardiol. 51, 628-631 (1983)

55. DALE, H. H.:
On some physiological actions of ergot.
J. Physiol. 34, 163 (1906)

56. DAVIDSON, N. McD., R. J. M. CORALL, T. R. D. SHAW, E. B. FRENCH:
Observations in man of hypoglycaemia during selective and non selective beta-blockade.
Scott. Med. J. 22, 25 (1977)

57. DAY, J. L.:
The metabolic consequences of adrenergic blockade:
A Review.
Metabolism 24, 987-996 (1975)
58. DAY, J. L., N. SIMPSON, J. METCALFE, R. L. PAGE:
Metabolic consequences of Atenol and Propranolol in
treatment of essential hypertension.
Brit. Med. J. 1, 77-80 (1979)
59. DAY, J. L., J. METCALFE, C. N. SIMPSON:
Adrenergic mechanisms in control of plasma lipid concen-
trations.
Brit. Med. J. 284, 1145-1148 (1982)
60. DEACON, S. P.:
Antilipolytic effects of beta-blocking drugs.
Brit. Med. J. 2, 827-828 (1977)
61. DEACON, S. P., A. KARUNANAYAKE, D. BARNETT:
Acebutolol, Atenolol, and Propranolol and Metabolic res-
ponses to acute hypoglycaemia in diabetics.
Brit. Med. J. 2, 1255-1257 (1977)
62. DIETZ, A., K.-H. WIESE, J. WALTER:
Therapeutische Möglichkeiten und Grenzen bei der Anwen-
dung von Betablockern.
Klinikerarzt 7, 943-959 (1978)
63. DITSCHUNEIT, H., E. PETRUZZI, J. D. FAULHABER, K. E.
SCHRÖDER, S. RAPTIS:
Der Einfluß körperlicher Belastung auf die Lipolyse bei
Fettsüchtigen und potentiellen Diabetikern.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 74, 941-944 (1968)

64. FAIN, J. N.:
Biochemical aspects of drug and hormone action on adipose tissue.
Pharmacol. Rev. 25, 67-117 (1973)

65. FAUPEL, R. P., R. GOTZEN:
Antihypertensive Langzeitbehandlung mit Torrat^R.
Med. Klin.. 74, 929-934 (1979)

66. FITZGERALD, J. D., B. SCALES:
Effect of a new adrenergic beta blocking agent (I.C.I. 50, 172) on heart rate in relation to its blood levels.
Int. J. clin. Pharmacol. 16, 467-474 (1968)

67. FITZGERALD, J. D.:
The effect of different classes of beta-antagonists on clinical and experimental hypertension.
Clin. And. Exper. Hyper.-Theory and Practice 1 A4(1-2), 101-123 (1982)

68. FLORU, L.:
Die Anwendung β -blockierender Substanzen in der Psychiatrie und Neurologie.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 45, 112-127 (1977)

69. FORD, R.:
The clinical pharmacology of hydrochlorothiazide.
South. Med. J. 52, 40-45 (1959)

70. FORTH, W., D. HENSCHLER, W. RUMMEL (Hrsg.):
Pharmakologie und Toxikologie.
3. Auflage Bi. wissenschaftl. Verlag Mannheim, Wien, Zürich, 240-241 (1980)

71. FRANZ, I. W., F. W. LOHMANN:
Der Einfluß einer chronischen sog. kardioselektiven und nichtkardioselektiven β -Rezeptoren-Blockade auf den Blutdruck, die O_2 -Aufnahme und den Kohlenhydratstoffwechsel.
Z. Kardiol. 68, 503-509 (1979)

72. FRANZ, I.-W., F. W. LOHMANN, G. KOCH:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung einer chronischen kardioselektiven und nicht kardioselektiven β -Rezeptoren-Blockade auf die Plasmareninaktivität und den Blutdruck vor, während und nach Ergometrie bei Hochdruckkranken.
Therapiewoche 29, 45, 7753-7754 (1979)
73. FRANZ, I.-W., F. W. LOHMANN, G. KOCH:
Excessive plasma dopamine increase at rest and during exercise after long-term beta-adrenoreceptor blockade in hypertensive patients.
Br. Heart. J. 44/1, 25-29 (1980)
74. FRANZ, I.-W., H. MELLEROWICZ:
Vergleichende ergometrische Untersuchungen über den Tension-Time-Index und die körperliche Leistungsbreite bei Patienten mit grenzwertiger und stabiler Hypertonie und Normalpersonen.
Z. Kardiologie. 69, 587 (1980)
75. FRANZ, I.-W.:
Belastungsblutdruck bei Hochdruckkranken.
FRANZ, I.-W. (Hrsg.) Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1981)
76. FRANZ, I.-W.:
Vergleichende ergometrische Untersuchungen über die Wirkung von β -Rezeptorenblockern und Diuretika und deren Kombination auf den Blutdruck und das Doppelprodukt bei Hochdruckkranken.
Z. Kardiologie. 71, 129-137 (1982)
77. FRISK-HOLMBERG, M., J. ÖSTMANN:
Differential inhibition of lipolysis in human adipose tissue by adrenergic beta-receptor blocking drugs.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 200, 598-605 (1977)

78. GARBER, A. J., P. E. CRYER, J. V. SANTIAGO, M. W. HAYMOND, A. S. PAGLIARA, D. M. KIPNIS:
The role of adrenergic mechanism in the substrate and hormonal response to Insulin-Induced hypoglycemia in man.
J. clin. Invest. 58, 7-15 (1976)
79. GARRET, B. N., P. RASKIN, N. M. KAPLAN:
Metoprolol in diabetes mellitus: effect on glucose homeostasis.
Clin. Sci. 59, 469-472 (1980)
80. GEMMA, G., G. MONTANARI, G. SUPPA, A. PARALOVO, G. FRANCESCHINI, O. MANTERO, C. R. SIRTOR:
Plasma lipid and lipoprotein changes in hypertensive patients treated with Propranolol and Prazosin.
J. cardiovasc. Pharmacol. 4, Suppl. 2, 233-237 (1982)
81. GHOSH, P., A. M. G. CHOCHRANE, D. DE BONO:
Effects of long-term practolol therapie on plasma lipids after acute myocardial infarction.
Lancet 1, 7897, 9-10 (1975)
82. GORDON, T., W. P. CASTELLI, M. C. HJORTLAND, W. B. KANNEL, T. R. DAWBER:
High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease.
Am.J. Med. 62, 707-714 (1977)
83. GREENBERG, G., U. K. HARROW:
Adverse reactions to Bendrofluazide and Propranolol for the treatment of mild hypertension.
Lancet 2, 539-543 (1981)
84. GREENBLATT, D. J., J. KOCH-WESER:
Adverse reaction to propranolol in hospitalized medical patients. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program.
Am. Heart J. 86, 478 (1973)

85. GREENBLATT, D. J., J. KOCH-WESER:
Adverse reactions to β -adrenergic receptor blocking drugs:
A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance
Program.
Drugs 7, 118 (1974)

86. GROSS, F.:
Klinische Pharmakologie der β -Adrenozeptoren-Blocker.
Internist 19, 504-509 (1978)

87. GÜLKER, H., J. KRISTEK, H. HEUER, F. BENDER:
Sympathomimetic and cardiodepressant effects of acebutolol,
oxprenolol, pindolol, and propranolol.
Arzneim. Forsch. 31 (II), 9 (1981)

88. GUGLER, R.:
Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern. Nebenwirkungen und
Kontraindikationen.
Internist 19, 547-551 (1978)

89. HANSSON, B.-G., J.-F. DYMLING, P. MANHEM, B. HÖKFELT:
Long-term treatment of moderate hypertension with the
beta₁-receptor blocking agent metoprolol.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 11, 247-254 (1977)

90. HARMS, H. H.:
Stereochemical aspects of β -adrenoceptor antagonist-recep-
tor interaction in adipocytes. Differentiation of β -
adrenoceptors in human and rat adipocytes.
Life Sci. 19, 1447-1452 (1976)

91. HARMS, H. H., L. GOOREN, A. J. G. SPOELSTRA, C. HESSE,
I. VERSCHOOR:
Blockade of isoprenalin-induced changes in plasma free
fatty acids, immunoreactive insulin levels and plasma re-
nin activity in healthy human subjects, by Propranolol,
Pindolol, Practolol, Atenolol, Metoprolol and Acebutolol.
Br. J. clin. Pharmacol. 5, 19-26 (1978)

92. HARRISON, T. R.:
Principles of internal medicine.
10. Aufl. McGraw-Hill International Book Company (1983)

93. HASSLACHER, CH., P. WAHL, G. RIEMER:
Einfluß des β -Rezeptorenblockers Nifenalol auf die Insulinsekretion bei Normalpersonen und Diabetikern.
Arzneim.-Forsch. 27, I, 426-429 (1977)

94. HEDSTRAND, H., H. ABERG:
Insulin response to intravenous glucose during long-term treatment with Propranolol.
Acta Med. Scand. 196, 39-40 (1974)

95. HEIMSOTH, V. H., C. GRAFFE-ACHELIS:
Untersuchungen zur Fettstoffwechselstörung durch Saluretika.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 83, 1722-1725 (1977)

96. HELGELAND, A., I. HJERMANN, I. HOLME, P. LEREN:
Serum triglycerides and serum uric acid in untreated and thiazid-treated patients with mild hypertension.
The Oslo study.
Am.J. Med. 64, 34-38 (1978)

97. HELGELAND, A., I. HJERMANN, P. LEREN:
High-density lipoprotein cholesterol and antihypertensive drugs: the Oslo study.
Brit. Med. J. 2, 403 (1978)

98. HELGELAND, A., I. HJERMANN, P. LEREN:
Possible metabolic side effects of β -adrenergic blocking drugs.
Brit. med. J. 76, 828 (1978)

99. HELGELAND, A.:
Treatment of mild hypertension: A five year controlled drug trial: the Oslo study.
Am. J. Med. 69, 725-732 (1980)

100. HJALMARSON, Å.:
β-Rezeptorenblocker bei und nach Herzinfarkt.
In: β-Rezeptorenblockade, LOHMANN, F. W. (Hrsg.)
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1982
101. HOLM, G., S. JOHANSSON, A. VEDIN, C. WILHELMSSON, U. SMITH:
The effect of beta-blockade on glucose tolerance and insulin release in adult diabetes.
Acta Med. Scand. 208, 187-191 (1980)
102. JENKINS, D. J. A.:
Modern concepts of free-fatty-acid and blood-glucose homeostasis in diseases involving altered lipid metabolism.
Lancet 2, 341-344 (1967)
103. JEZOVA, D., I. KLIMES, J. JURCOVICOVA, M. VIGAS:
Effect of adrenergic receptor blockade on cortisol and GH response to insulin-induced hypoglycemia in man.
Int. J. Clin. Pharmacol. 17, 64-67 (1979)
104. JOHNSON, B. F.:
The emerging problem of plasma lipid changes during antihypertensive therapy.
J. cardiovasc. Pharmacol. 4, Suppl. 2, 213-221 (1982)
105. JÜRGENSEN, H. J., H. Meinertz, O. FAERGEMAN:
Plasma lipids and lipoproteins in long-term beta-adrenergic blockade.
Acta Med. Scand. 211, 449-452 (1982)
106. KANNEL, W. B., W. P. CASTELLI, T. GORDON:
Cholesterol and the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study.
Ann. intern. Med. 90, 85-91 (1979)

107. KEUL, J., G. HUBER, W. KINDERMANN, P. BURMEISTER,
K. G. PETERSEN:
Die Wirkung eines neuartigen β -Rezeptorenblockers (Bunitrolol) auf Kreislauf und Stoffwechsel unter extremen
Streßbedingungen.
Med. Welt 27, 437-442 (1976)

108. KEWITZ, H., W. WEBER:
Stoffwechselstörungen durch Diuretika.
Münch. med. Wschr. 47, 1799-1802 (1981)

109. KINDERMANN, W., W. M. SCHMITT, G. BIRO, A. SCHNABEL:
Metabolismus und hormonelles Verhalten bei Körperarbeit
unter akuter β_1 -Sympathikolyse.
Z. Kardiol. 70, 5, 406-412 (1981)

110. KLEIN, G., K. SCHNELLE, A. SCHINZ, V. OBERLÄNDER:
Behandlung der arteriellen Hypertonie mit dem Beta-Rezeptorenblocker Sotalol.
Dtsch. med. Wschr. 102, 563-569 (1977)

111. KLEIN, W. W., D. BRANDT, N. FLUCH, R. GOEBEL, H. HOLZER,
G. PÖCH:
Haemodynamische Langzeiteffekte eines Beta-Rezeptorenblockers (Pindolol) bei primärer arterieller Hypertonie.
Adv. clin. Pharmacol. 11, 79-85 (1976)

112. KNICK, B., L. THOMAS, J. VOLLMAR, G. BAUER:
Der Einfluß von Metoprolol auf den Kohlenhydratstoffwechsel.
Med. Klin. 74, 313-317 (1979)

113. KRISTENSEN, B.:
Effect of long-term treatment with beta-blocking drugs
on plasma lipids and lipoproteins.
Brit. Med. J. 283, 191-192 (1981)

114. KUNOS, G., M. NICKERSON:
Temperature-induced interconversion of α - and β -adreno-
ceptors in the frog heart.
J. Physiol. 256, 23 (1976)
115. KUO, S.-H., J. KAMAKA, B. LUM:
Adrenergic receptor mechanisms involved in the hypergly-
cemia and hyperlacticacidemia produced by sympathomimetic
amines in the cat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 2, 301-309 (1977)
116. LABHART, A., M. ROTHLIN:
Beta-Rezeptorenblocker bei Hyperthyreose.
Internist 19, 538-541 (1978)
117. LANDS, A. M., A. Arnold, J. P. MCAULIFF, F. P. LUDUENA,
F. G. BROWN:
Differentiation of receptor systems activated by sympa-
thomimetic amines.
Nature 214, 597 (1967)
118. LANDS, A. M., F. P. LUDUENA, H. J. BUZZO:
Differentiation of receptors responsive to isoproterenol.
Life Sci. 6, 2241-2249 (1967)
119. LEDERBALLE, O., O. L. PEDERSEN, E. MIKKELSEN:
Beta-blockers and uric-acid excretion.
Lancet 2, 1160 (1978)
120. LEHTONEN, A., J. VIKARI:
Long-term effect of sotalol on plasma lipids.
Clin. Sci. 57, Suppl. 5, 405-407 (1979)
121. LEREN, P., P. O. FOSS, A. HELGELAND, I. HJERMANN, I.
HOLME, P. G. LUND-LARSEN:
Effect of propranolol and prazosin on blood lipids.
Lancet 2, 4-6 (1980)

122. LEREN, P., I. EIDE, O. P. FOSS, A. HELGELAND, I. HJERMANN,
I. HOLME, S. E. KJELDSEN, P. G. LUND-LARSEN:
Antihypertensive drugs and blood lipids: the oslo study.
J. cardiovasc. Pharmacol. 4, Suppl. 2, 222-224 (1982)

123. LINTON, S. P., P. H. SCOTT, M. J. KENDALL:
Blood sugar and beta-blockers.
Brit. Med. J. 2, 877-878 (1976)

124. LOHMANN, F. W.:
Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch β -Rezeptoren-
blocker.
Klin. Wschr. 81, 59, 49-57 (1981)

125. LOHMANN, F. W.:
Serum-Lipid-Veränderungen durch Beta-Blocker.
In: Metabolische und kardioprotektive Effekte durch Beta-
Rezeptorenblockade. SCHETTLER, G. H. MÖRL, F. LOHMANN,
A. WIRTH (Hrsg).
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1983)

126. LOUBATIÈRES, A., M. M. MARIANI, G. SOREL, L. SAVI:
The action of β -adrenergic blocking and stimulation agents
on insulin sekretion. Characterization of the type of β -
receptor.
Diabetologia 7, 127-132 (1971)

127. LÜTOLD, B. E., F. R. BÜHLER; M. DAPRADA:
Dynamik von Plasmakatecholaminen und β -Adrenoceptor-
Funktionen.
Schweiz. Med. Wschr. 106, 1735-1738 (1976)

128. LUND-JOHANSEN, P.:
Hemodynamic consequences of long-term beta-blocker thera-
py: A 5-year follow-up study of atenolol.
J. cardiovasc. Pharmacol. 1, 487-495 (1979)

129. LYDTIN, H., G. LOHMÖLLER:
Beta-Rezeptoren-Blocker.
Lugano-München Aesopus (1977)

130. MAGOMETSCHNIGG, H., P. KIENAST, D. MAGOMETSCHNIGG:
Wirkungsdauer von 10 mg Mepindolol.
In: Beta-Rezeptoren-Antagonisten in der Therapie der koronaren Herzkrankheit und der Hypertonie.
G. HITZENBERGER, B. BERZEWSKI (Hrsg.)
Wien-Berlin

131. MARTIGNONI, A., G. PERANI, G. FINARDI, E. MASTROPASQUA, R. FOGARI:
Effect of Mepindolol on serum lipids.
Int. J. clin. Pharmacol. 20, 543-545 (1982)

132. MASONI, A. A. GALASSI, P. GINEVRINO, A. LIBRETTI, W. MORGNIANI, A. RAPPELLI, A. M. TOMASI:
Multicenter evaluation of Mepindolol and of Mepindolol plus Hydrochlorothiazide in essential hypertension.
Int. J. clin. Pharmacol. 20, 546-550 (1982)

133. MASSARA, F., E. STRUMIA, F. CAMANNI, G. MOLINATTI:
Depressed tolbutamid-induced insulin response in subjects treated with Propranolol.
Diabetologia 7, 287-289 (1971)

134. MASSARA, F., F. CAMANNI, G. MOLINATTI:
Effect of Propranolol on some adrenaline- and insulin-induced metabolic changes in man.
Acta Diabetologica Latina 12, 41-51 (1975)

135. McDEVITT, D. G.:
The assessment of β -adrenoceptor blocking drugs in man.
Brit. J. clin. Pharmacol. 4, 413-425 (1977)

136. MEIER, A., P. WEIDMANN, W. H. ZIEGER:
Responses of catecholamines and blood pressure to beta-blockade in diuretic-treated patients with essential hypertension.
Klin. Wschr. 60, 27-32 (1982)
137. MELLEROWICZ, H.:
Ergometrie.
Urban & Schwarzenberg München-Wien-Baltimore (1979)
138. MERKER, R., W. SCHWITTEK, R.-G. KLADETZKY, H. KUHN:
Serumlipide unter chronischer Behandlung mit β -Rezeptorenblockern bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.
Z. Kardiol. 70, 455-461 (1981)
139. MILLER, N. E.:
Coronary atherosclerosis and plasma lipoproteins: Epidemiology and pathophysiologic considerations.
J. cardiovasc. Pharmacol. 4, Suppl. 2, 190-195 (1982)
140. MOORJANI, S., L.-D. BRUN, P. BIELMANN, P.-J. LUPIEN, C. GAGNE:
Comparative effects of Propranolol and Metoprolol on plasma lipoprotein composition in hypertriglyceridemic-hypertensive subjects.
VII. Intern. Symposium on drugs affecting lipid metabolism abstracts, Milan, May 28-31, 298 (1980)
141. MOSER, B., W. HILMER:
Zur Betasympathikolyse bei Sportaktiven.
Herz/Kreisl. 10, 339-345 (1978)
142. MOYER, J. H., M. FUCHS; I. SHINAZO, B. TIBOR:
Some observations on the pharmacology of Hydrochlorothiazide.
J. Cardiol. 3, 113-117 (1959)

143. MUIR, G. G., D. A. CHAMBERLAIN, D. TUNSTALL-PEDOE:
Effects of β -sympathetic blockade on non-esterified-fatty acid and carbohydrate metabolism at rest and during exercise.
Lancet 2, 930-932 (1964)
144. MYERS, M. G., H. F. HOPE-GILL:
Effect of D- and DL-Propranolol on glucose stimulated insulin release.
Clin. Pharm. Ther. 25, 303-308 (1979)
145. NESHEIM, B. J., J. B. OSNES, I. ØYE:
Role of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate in the isoprenaline-induced relaxation of the oestrogen dominated rabbit uterus.
Br. J. Pharmacol. 53, 403-407 (1975)
146. NEUGEBAUER, G.:
Bewertung einiger neuer β -Rezeptorenblocker in der Therapie der Hypertonie.
Klinikerzt 8, 331-336 (1979)
147. NEWMAN, R. J.:
Comparison of the antilipolytic effect of Metoprolol, Acebutolol, and Propranolol in man.
Brit. Med. J. 2, 601-603 (1977)
148. NIEDERGERKE, R., S. PAGE:
Analysis of catecholamine effects in single atrial trabeculae of the frog heart.
Proceedings of the Royal Society of London B 197, 333 (1977)
149. NILSSON, A., B. G. HANSSON, B. HÖKFELT:
Effect of Metoprolol on blood glycerol, free fatty acids, triglycerides and glucose in relation to plasma catecholamines in hypertensive patients at rest and following submaximal work.
Europ. J. clin. Pharmacol. 13, 5-8 (1978)

150. NUMAO, Y., N. TERNI, M. KUMADA, S. IMAI:
Two types of hypotensive effect of beta-blocking agents.
Clin. Exp. Hyper.-Theory Practice A 4 (1-2), 87-99 (1982)
151. OCHS, H. R., G. BODEN:
Beta-adrenerge Blockade.
Med. Welt 30, 565-571 (1979)
152. OTERO, M. L., C. F. PINILLA, A. E. POLO, M. R. VAZQUEZ,
N. M. CLAROS, A. FERNANDEZ-CRUZ:
The effect of two beta-blockers (Mepindolol and Atenolol)
on blood lipids and platelet aggregation in normal volun-
teers and essential hypertensive patients.
Brit. J. clin. Pharmacol. in press (1983)
153. PATSCH, W., J. R. PATSCH, S. SAILER:
Untersuchung zur Wirkung von Pindolol auf Kohlenhydrat-
und Fettstoffwechsel bei Diabetes mellitus.
Int. J. Clin. Pharmacol. 15, 394-396 (1977)
154. PATYNA, W., F. MATZDORFF, A. ADLER:
Der Einfluß einer antihypertensiven Therapie mit einem
Beta-Rezeptorenblocker bzw. einer konventionellen Drei-
fachkombination auf die Blutdruckwerte während Ergometrie.
Herz/Kreisl. 13, 6, 278-283 (1981)
155. PEDERSEN, O. L., E. MIKKELSEN:
Serum potassium and uric acid changes during treatment
with timolol alone and in combination with a diuretic.
Clin. Pharmacol. Ther. 26, 3, 339-343 (1979)
156. PERSSON, I., P. ESKAR:
Carbohydrate tolerance during beta-adrenergic blockade in
hypertension.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 5, 151-153 (1973)

157. PILKINGTON, T. R. E., R. D. LOWE, B. F. ROBINSON,
E. TITTERINGTON:
Effect of adrenergic blockade on glucose and fatty-acid
mobilisation in man.
Lancet 2, 316-317 (1962)

158. PINTER, E. J., C. J. PATTEE:
Effect of β -adrenergic blockade on resting and stimulated
fat mobilization.
J. Clin. Endocr. 27, 1441-1450 (1967)

159. PONARI, O., E. CIVARDI, R. POTI:
Action of some betablockers on plasma fibrinolysis in
vitro and in vivo in man.
Arzneim.-Forsch. 22, 629 (1972)

160. POWELL, C. E., I. H. SLATER:
Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichlo-
ro analogue of isoproterenol.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 122, 480 (1958)

161. PRICHARD, B. N. C.:
Hypertensive action of Pronethalol.
Brit. med. J. 1, 1227 (1964)

162. PRICHARD, B. N. C.:
Propranolol and β -adrenergic receptor blocking drugs in
the treatment of hypertension.
Br. J. clin. Pharmacol. 13, 51-60 (1982)

163. RABERGER, G.:
Klassifikation und Bedeutung der Beta-Rezeptoren.
In: HITZENBERGER, G., B. BERZEWSKI (Hrsg.)
Beta-Rezeptoren-Antagonisten in der Therapie der korona-
ren Herzkrankheit und Hypertonie. München-Deisenhofen,
Dustri-Verlag Dr. K. Feistle (1982)

164. RAHN, K. H.:
Beta-Rezeptorenblocker als Antihypertensiva.
DBA 14, 33-36 (1983)
165. RASMUSSEN, S., K. RASMUSSEN:
Influence of Metoprolol alone and in combination with a
Thiazid diuretic on blood pressure, plasma volume, extra-
cellular volume and glomerular filtration rate in essen-
tial hypertension.
Europ. J. clin. Pharmacol. 15, 305-310 (1979)
166. REITERER, W.:
Die Auswirkung von Beta-Rezeptorenblockern auf die peri-
phere Haemodynamik.
In: HITZENBERGER, G., B. BERZEWSKI (Hrsg.)
Beta-Rezeptoren-Antagonisten in der Therapie der korona-
ren Herzkrankheit und der Hypertonie, München-Deisenhofen,
Dustri-Verlag Dr. K. Feistle (1982)
167. RIECKER, G.:
Einführung zum Thema.
Internist 19, 501-503 (1978)
168. RODATZ, K.-W., M.-H. HÖRDER:
Kombinationsbehandlung der arteriellen Hypertonie.
Münch. Med. Wschr. 7, 136-138 (1983)
169. RÖSSNER, S., K. ELIASSON, L.-E. LINS:
Serum lipoproteins during antihypertensive therapie.
VII. Intern. Symp. on drugs affecting lipid metabolism
abstracts, Milan, May 28-31m 299 (1980)
170. RÖSSNER, S.:
Serum lipoproteins and ischemic vascular disease: On the
interpretation of serum lipid versus serum lipoprotein
concentration.
J. cardiovasc. Pharmacol. 4, Suppl. 2, 201-205 (1982)

171. Rote Liste 1983
Hrsg. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Editio Cantor, Aulendorf/Württ.

172. RYMASZEWSKI, Z., J. SOBKOWIAK, M. SZNAJDERMAN, K. KUSZYNSKA,
J. MLYNSKI, H. BERENT:
The effect of beta-adrenoceptor blockade on lipid and car-
bohydrat metabolism.
VII. Intern. Symp. on drugs affecting lipid metabolism
abstracts, Milan, May 28-31, 123 (1980)

173. SCHERING AG:
Forschungstabellen der Firma Schering AG

174. SCHLIERF, G., J. PAPENBERG, H. RAETZER:
The effect of 1-(indol-4-yl-oxy)-3-isopropylamino-propan-
2-ol (LB-46, Visken) on carbohydrate and lipid metabolism.
Europ. J. clin. Pharmacol. 5, 154-157 (1973)

175. SCHLIERF, G., P. OSTER, P. D. LANG:
Einflüsse auf die Lipiddiagnostik,
Münch. med. Wschr. 122, 455-457 (1980)

176. SCHÜREN, K. P., D. PALM:
Beta-Rezeptorenblocker.
DBÄ 7, 341-353, DBÄ 8, 381-393, DBÄ 9, 439-446 (1981)

177. SCHWARTZKOPFF, W., C. LULEY, D. CALDER:
Verhalten der Lipide und Lipoproteine, der Glukosetoleranz
sowie der Harnsäure unter Langzeittherapie mit Mepindolol^R
bei normo- und hyperlipoproteinämischen Koronarpatienten.
In press

178. SHAND, D. G.:
Pharmacokinetics of propranolol: a review.
Postgrad. Med. J. 52, Suppl. 4, 22-25 (1976)

179. SHAW, J., J. D. F. ENGLAND, A. S. P. HUA:
Beta-blockers and Plasma triglycerides.
Brit. med. J. 1, 986 (1978)

180. SHERLINE, P., A. LYNCH, W. GLINSMANN:
Cyclic AMP and adrenergic receptor control of rat liver
glykogen metabolism.
Endokrinol. 91, 680-690 (1972)

181. SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1982)

182. SJÖBERG, K.-H.:
Metoprolol and Propranolol in the treatment of essential
hypertension - a long-term comparative study.
Ann. clin. Res. 13, Suppl. 30, 23-29 (1981)

183. SMITH, U.:
Metabolische Effekte der β -Blocker.
In: Selektiv β -blockad vid kardiovaskulär sjukdom.
LINDGREN, A., A. B. SÖNER (1978)

184. SMITH, U.:
Adrenergic control of human adipose tissue lipolysis.
Europ. J. clin. Invest. 10, 343-344 (1980)

185. SMITS, J. F. M., H. A. J. STRUYKER-BOUDIER:
The mechanisms of antihypertensive action of beta-adrener-
gic receptor blocking drugs.
Clin. Exper. hyper.-Theory Practice A 4 (1-2), 71-86 (1982)

186. STANIFORTH, D. H., N. J. YORKSTON, M. GEMIDJIOGLU:
Propranolol and blood glucose: simultaneous measurements
over a wide range of doses and the effect of Propranolol
on the glucose tolerance test.
Europ. J. clin. Pharmacol. 17, 415-418 (1980)

187. STURM, A.:
Fragen aus der Praxis: Beta-Rezeptorenblocker.
Dtsch. Med.Wschr. 16, 571-572 (1979)
188. TAGGERT, P., M. CARRUTHERS, W. SOMERVILLE:
Electrocardiogram, plasma catecholamines and lipids, and
their Modification by Oxprenolol when speaking before an
audience.
Lancet II, 7825, 341-346 (1973)
189. TANAKA, N., S. SAKAGUCHI, K. OSHIGE, T. NIIMURA, T.
KANEHISA:
Effect of chronic administration of propranolol on lipo-
protein composition.
Metabolism 25, 1071-1075 (1976)
190. TAYLOR, S. H., B. SILKE, A. EBBUTT, G. C. SUTTON, B. J.
PROUT, D. M. BURLEY:
A long-term prevention study with Oxprenolol in coronary
heart disease.
New Engl. J. Med. 307, 1293-1301 (1982)
191. TEXTOR, S. C., F. M. FOUAD, E. L. BRAVA, R. C. TARAZI,
D. G. VIDT, R. W. GIFFORD:
Redistribution of cardiac output to the kidneys during
oral Nadolol administration.
New. Engl. J. Med. 307, 10, 601-605 (1982)
192. THADANI, U.:
Propranolol in the treatment of angina pectoris.
Circulation 59, 3, 571-579 (1979)
193. TUOMILEHTO, J., W. NISSINEN:
Double-blind comparison of Metoprolol, Alprenolol and
Oxprenolol in hypertension.
Europ. J. clin. Pharmacol. 16, 369-374 (1979)

194. VEDIN, A., C. WILHELMSSON, P. BJÖRNTORP:
Induction of diabetes and oral glucose tolerance tests
during and after chronic β -blockade.
Acta Med. Scand. 575, 37-40 (1975)
195. VIBERTI, G. C., H. KEEN, S. R. BLOOM:
Beta blockade and diabetes mellitus: effect of Oxprenolol
and Metoprolol on the metabolic, cardiovascular, and hor-
monal response to insulin-induced hypoglycemia in normal
subjects.
Metab. Clin. Exp. 29, 866-872 (1980)
196. VIBERTI, G. C., H. KEEN, S. R. BLOOM:
Beta blockade and diabetes mellitus: effect of Oxprenolol
and Metoprolol on the metabolic, cardiovascular, and hor-
monal response to insulin-induced hypoglycemia in insulin-
dependent diabetics.
Metab. Clin. Exp. 29, 873-879 (1980)
197. WAAL-MANNING, H. J.:
Hypertension: which beta-blocker?
Drugs 12, 412-441 (1976)
198. WAAL-MANNING, H. J., N. Z. DUNEDIN:
Metabolic effects of β -adrenoreceptor-blockers.
Drugs 11, Suppl. 1, 121-126 (1976)
199. WAAL-MANNING, H. J., F. O. SIMPSON:
Beta-blockers and lipid metabolism.
Brit. Med. J. 2, 705 (1977)
200. WATSON, R. D. S., B.-M. ERIKSSON, C. A. HAMILTON, J.L.
REID, T. J. STALLARD, W. A. LITTLER:
Effects of chronic beta-adrenoceptor antagonism on plasma
catecholamines and blood pressure in hypertension.
J. cardiovasc. Pharmacol. 2, 725-738 (1980)

201. WEBER, J. C. P.:
Doppeltsehen: Nebenwirkungen der β -Blocker.
Lancet 8302, 826-827 (1982)

202. WELLHÖNER:
Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1982)

203. WILHELMSSON, C., J. A. VEDIN, L. WILHELMSSON, G. TIBBLIN, L. WERKÖ:
Reduction of sudden deaths after myocardial infarction by treatment with alprenolol. Preliminary results.
Lancet II, 1157 (1974)

204. WILHELMSSON, C., J. A. VEDIN, L. WILHELMSSON:
Der Einfluß von Betablockern auf die Häufigkeit von Infarktrezidiven und plötzlichem Herztod nach Myokardinfarkt.
In: GROSS, F.: Die kardioprotektive Wirkung der Beta-blocker.
Huber, Bern-Stuttgart-Wien 57-64 (1977)

205. WILLIAM-OLSSON, T., E. FELLENIS, P. BJÖRNTORP, U. SMITH:
Differences in metabolic responses to β -adrenergic stimulation after Propranolol or Metoprolol administration.
Acta Med. Scand. 205, 201-206 (1979)

206. WOLFRAM, G.:
Risikofaktor Hyperlipidämie.
Münch. Med. Wschr. 124, 91-92 (1982)

207. WRIGHT, A. D., S. G. BARBER, M. J. KENDALL, P. H. POOL:
Beta-adrenoceptor-blocking drugs and blood sugar control in diabetes mellitus.
Brit. Med. J. 1, 159-161 (1979)

208. WUTZL, H.:
Kombinationstherapie mit Mepindolol und Hydrochlorothiazid bei essentieller Hypertonie in der Praxis.
In: HITZENBERGER, G., B BERZEWSKI (Hrsg.)
Beta-Rezeptoren-Antagonisten in der Therapie der koronaren Herzkrankheit und der Hypertonie, München-Deisenhofen, Dustri-Verlag Dr. K. Feistle (1982)
209. YAARI, S., U. GOLDBOURT, S. EVEN-ZOHAR, H. NEUFELD:
Associations of serum HDL and total cholesterol with total cardiovascular and cancer mortality in a 7-year prospective study of 10000 men.
Lancet 1, 1011-1015 (1981)
210. ZACHARIAS, F. J., K. J. COWEN, J. PRESTT, J. VICKERS, B. G. WALL:
Propranolol in hypertension: A study of long-term therapy.
Am. Heart J. 83, 755-761 (1972)
211. ZILKER, T., A. SCHNELLE, A. SCHINZ, G. KLEIN, P. BOTTERMANN:
Kohlenhydrat- und Fettstoffwechselwirkungen von Metoprolol und Alprenolol unter betaadrenerger Stimulation mit Isoproterenol an Stoffwechselgesunden.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 1163-1165 (1978)

ERGOMETRIE, BELASTUNGSPHASE - 6 PATIENTEN MIT MEPIIDOLTERAPIE (* $p < 0,05$)

Zeit- punkt	im Liegen RRS	Nach 1 Min. (0,5 W/kg KG)			Nach 2 Min. (0,5 W/kg KG)			Nach 3 Min. (1 W/kg KG)			Nach 4 Min. (1 W/kg KG)			Nach 5 Min. (1,5 W/kg KG)			Nach 6 Min. (1,5 W/kg KG)					
		RRd	HF	RRS	RRd	HF	RRS	RRd	HF	RRS	RRd	HF	RRS	RRd	HF	RRS	RRd	HF	RRS			
Vor- unter- suchung	155 155 24	103 103 18	69 67 7	182 185 37	116 115 14	99 100 10	188 195 40	118 120 12	107 103 14	196 203 36	119 120 10	114 106 15	191 200 27	116 118 11	119 110 21	200 200 27	120 120 7	131 121 18	210 200 26	122 120 8	133 134 15	Med. Med. SA
14. Woche	138 130 19	94 94 4	62 64 8	152* 145 20	103 104 5	85* 86 11	167 155 28	109 110 10	93 89 13	173 165 26	112 112 8	102 96 14	176 173 26	113 115 10	99 97 15	170 170 10	112 115 10	98 98 7	167 170 25	115 115 15	104 108 7	Med. Med. SA
21. Woche	137 135 8	93 95 8	61* 60 9	153 153 15	102 101 4	86* 89 8	160 160 19	103 104 5	91* 92 11	175 170 22	108 108 4	105 104 14	180 180 21	114 113 5	109 109 18	178 170 24	121 121 3	106 99 10	180 180 28	125 125 7	102 102 2	Med. Med. SA
28. Woche	145 145 15	95 95 5	61* 62 5	152 145 15	99* 101 10	81* 82 11	160 155 20	101* 100 8	89* 90 13	169* 163 23	107 105 8	104 101 17	173 170 25	108 103 12	107 102 18	170 165 22	108 108 5	105 104 13	187 185 12	117 118 6	107 105 15	Med. Med. SA
34. Woche	138* 133 17	94 91 11	60* 61 5	152 145 13	100* 98 12	82* 83 7	162 155 17	103* 101 9	86* 88 10	173 165 26	104* 108 7	97 98 12	181 167 27	108 108 8	104 101 16	173 170 15	113 110 15	101 105 9	188 180 19	117 115 12	103 106 9	Med. Med. SA
40. Woche	140 145 23	93 98 10	63 60 7	148* 155 20	99* 98 10	85* 81 10	163 170 29	105* 103 14	92 85 13	182 190 41	109 118 15	98 92 14	173 160 40	111 103 17	101 96 16	165 160 23	110 108 17	101 103 6	180 170 26	112 110 18	106 107 6	Med. Med. SA
46. Woche	135 118 28	93 88 13	62 59 8	153 135 32	105 95 18	85* 86 9	158 145 33	107 98 16	91 91 14	167 180 35	114 118 19	97 95 17	173 180 36	114 104 19	102 104 17	160 150 26	105 100 13	97 92 11	163 150 32	107 105 12	101 99 12	Med. Med. SA
54. Woche	143 138 23	93 93 9	63 63 6	158* 160 25	98* 100 12	86* 91 10	169* 178 26	101* 98 12	92* 93 9	180* 185 32	108* 105 10	99* 100 10	188* 195 29	113* 110 11	106* 107 11	178 165 28	108 109 3	102 104 7	193 193 32	108 108 4	106 106 8	Med. Med. SA

ERGOMETRIE, ERHOLUNGSPHASE - 6 PATIENTEN MIT MEDINDOLULTHERAPIE (* $p < 0,05$)

Zeitpunkt	1 Min. nach			2 Min. nach			3 Min. nach			4 Min. nach			5 Min. nach			6 Min. nach		
	RRs	Rrd	HF	RRs	Rrd	HF	RRs	Rrd	HF	RRs	Rrd	HF	RRs	Rrd	HF	RRs	Rrd	HF
Voruntersuchung	198	106	104	185	103	95	171	100	91	165	101	87	167	100	88	161	101	86
	185	103	94	175	100	87	163	93	93	160	98	81	165	98	85	153	98	84
	25	9	21	24	11	13	25	17	7	26	12	10	25	13	7	27	17	10
14. Woche	169*	95	83	153*	89	79	144*	89	76	138*	88	75*	135*	87	73*	135*	87	76*
	170	92	87	155	89	82	138	90	76	132	90	75	132	90	74	132	89	76
	20	14	8	18	7	7	16	8	5	18	7	4	14	10	4	14	8	3
21. Woche	170*	93*	85	154*	91	78*	140*	88	75*	137*	88	75*	138*	88	76*	133*	88	74
	165	93	83	153	93	77	140	88	77	138	88	77	138	88	80	132	88	76
	17	8	7	15	9	10	9	8	8	10	8	7	8	8	8	10	8	6
28. Woche	155*	88*	83*	150*	87*	75*	145*	88	74*	138*	86*	73*	132	86	71*	134*	86	72*
	155	89	83	148	88	73	148	89	69	143	88	70	133	88	69	133	88	71
	15	5	14	15	5	9	14	4	9	15	5	10	12	5	8	14	5	6
34. Woche	165*	93*	81*	161*	88*	74*	152	86*	71*	144*	88*	72*	138*	86*	70*	136*	85*	72*
	165	93	79	160	88	74	155	83	72	143	83	71	135	83	69	133	83	71
	19	5	8	19	8	8	20	8	5	17	12	5	15	8	5	14	8	5
40. Woche	162*	96	85*	153*	91	75*	150	91	74*	147	91	73*	142*	88	72*	139*	88	72*
	155	93	88	145	93	76	135	83	75	145	83	73	145	83	73	133	83	73
	21	9	15	19	9	4	23	13	3	25	13	2	21	11	3	18	11	2
46. Woche	158*	91*	81	149*	90	75*	139	88	74*	133	84*	72*	130*	87	73*	130*	87	74
	145	88	84	136	85	77	123	83	73	115	80	72	115	85	72	115	85	74
	37	12	6	37	13	5	35	12	4	32	16	8	31	16	6	31	16	6
54. Woche	166*	92*	89	161*	91*	79	153	88	77	148*	86*	75	143*	88	76	138*	87	76
	153	91	84	143	92	73	128	88	75	128	83	73	123	88	75	123	88	73
	32	5	16	32	9	15	35	9	14	32	11	12	29	8	11	26	11	10

Zeitpunkt	im Liegen	Belastungsphase			Erholungsphase (Min. nach Abbruch der Belastung) (** Ø Abn. %)						
		1 Min.	2 Min.	nach 3 Min.	1 Min.	2 Min.	3 Min.	4 Min.	5 Min.	6 Min.	
Vor-	8.278	13.586	15.117	16.440	14.104	12.273	11.281	10.520	10.707	10.260	MW
unter-	8.105	14.367	15.650	15.877	14.562	12.297	11.157	10.697	10.157	9.832	Med
suchung	1.434	2.399	2.930	2.801	2.420	1.696	1.932	931	1.084	1.247	SA
14. Woche	6.697	10.179*	12.093	13.559	10.061*	8.774*	8.118*	7.902*	7.516*	7.794*	MW
	6.398	9.953	11.293	12.217	10.332	8.863	8.262	8.123	7.603	7.663	Med
	880	1.996	2.960	2.834	1.586	1.032	830	667	783	701	SA
	-16	-23	-18	-17	-26	-27	-26	-24	-29	-23	**
21. Woche	6.576*	10.237*	11.186*	13.719*	10.056*	8.703*	7.834*	7.791*	7.941*	7.582*	MW
	5.960	10.827	11.473	13.510	9.493	8.223	7.995	7.808	7.840	7.620	Med
	889	1.362	1.965	2.588	896	1.028	745	554	686	569	SA
	-19	-23	-25	-16	-27	-28	-26	-26	-26	-26	**
28. Woche	6.818	9.360*	10.754*	13.264*	9.129*	8.065*	7.867*	7.75*	7.187*	7.378*	MW
	6.850	9.542	10.465	11.140	8.433	7.477	7.150	7.165	6.735	7.238	Med
	476	1.009	1.615	2.680	1.618	939	1.095	1.281	1.062	899	SA
	-15	-29	-27	-19	-34	-33	-29	-29	-32	-27	**
34. Woche	6.492*	9.608*	10.459*	12.324*	9.531*	8.210*	7.580*	7.615*	7.159*	7.325	MW
	6.600	9.458	9.777	10.897	9.098	8.003	7.330	7.043	7.160	7.123	Med
	502	936	1.325	2.247	1.059	733	442	966	295	688	SA
	-20	-28	-29	-24	-31	-32	-31	-27	-33	-28	**
40. Woche	6.959*	9.824*	11.590*	13.280 (n=5)	9.917*	8.379*	8.165*	7.981*	7.689*	7.574*	MW
	6.997	9.237	11.413	12.327	9.652	8.420	7.367	7.567	7.512	7.254	Med
	1.494	1.853	2.867	3.815	1.248	697	1.185	1.301	960	872	SA
	-16	-27	-24	-21	-29	-31	-27	-24	-28	-26	**
46. Woche	6.531*	10.377*	11.329*	13.000 (n=5)	9.166*	8.219*	7.682*	7.199*	7.319*	7.378*	MW
	6.638	9.607	9.910	11.480	8.820	7.760	6.948	6.403	6.613	6.590	Med
	1.330	2.457	3.083	4.731	1.379	1.469	1.401	1.797	1.418	1.270	SA
	-21	-24	-25	-23	-34	-32	-31	-32	-32	-28	**
54. Woche	6.964*	10.261*	11.421*	13.168*	10.466*	9.161*	8.606*	8.115*	8.131*	7.906*	MW
	7.045	9.540	10.998	12.927	9.355	7.578	7.125	6.287	6.840	6.540	Med
	1.418	2.198	2.507	2.955	2.794	2.842	2.790	2.553	2.144	2.037	SA
	-16	-25	-24	-20	-24	-25	-25	-24	-25	-24	**

ERGOMETRIE, BELASTUNGSPHASE - 6 PATIENTEN MIT MEFINDOL-HYDROCHLOROTHAZIDKOMBINATIONSTHERAPIE (* p < 0,05)

Zeit- punkt	im Liegen RRs Rrd HF	Nach 1 Min. (0,5 w/kg KG) RRs Rrd HF	Nach 2 Min. (0,5 w/kg KG) RRs Rrd HF	Nach 3 Min. (1 w/kg KG) RRs Rrd HF	Nach 4 Min. (1 w/kg KG) RRs Rrd HF	Nach 5 Min. (1,5 w/kg KG) RRs Rrd HF	Nach 6 Min. (1,5 w/kg KG) RRs Rrd HF
Vor- unter- suchung	175 98 72 163 98 61 26 17 19	187 109 103 175 113 92 24 17 24	202 113 110 195 113 97 17 16 25	213 117 115 205 120 105 20 25 21	228 119 119 220 125 110 18 17 22	253 133 119 255 133 114 12 6 19	250 130 124 250 130 124
				n = 5	n = 6	n = 3	n = 1
14. Woche	150* 94 63 155 93 62 13 9 11	170 103 89* 170 102 89 20 10 4	180*106 94* 180 103 94 14 11 5	193*108* 98* 195 103 99 22 11 9	198 110 103 195 105 101 26 13 7	203 120 111 210 120 109 46 10 12	245 135 121 245 135 121 7 7 16
				n = 5	n = 4	n = 4	n = 2
21. Woche	148* 94 60 145 93 59 17 11 11	153* 95* 79* 155 95 82 12 10 13	168*103 85* 169 105 86 19 10 16	178 105 90 170 109 96 31 12 18	193 113 93 185 115 98 29 10 19	200 118 100 200 118 105 26 10 19	205 120 107 205 120 107 21 14 1
					n = 3	n = 3	n = 2
28. Woche	161 98 60* 159 93 58 16 12 7	164 99 78* 160 98 74 14 11 14	171 103 82* 170 100 82 18 11 13	179*109 91* 180 109 92 21 12 13	180 118 98 170 115 99 36 10 2	190 118 105 190 115 104 40 10 2	213 128 110 213 128 110 25 18 6
				n = 4		n = 2	n = 1
34. Woche	148* 92 58 150 92 58 12 8 11	158* 97 78* 158 98 78 11 8 12	167* 99* 90 164 102 89 12 13 7	180*101* 97* 178 103 98 11 11 7	188 109 104 175 108 106 21 9 9	190 110 104 190 110 104 14 0 6	190 105 102 190 105 102
				n = 4	n = 3	n = 2	n = 2
40. Woche	137* 87 62 135 88 58 14 6 15	154 95 82* 143 93 79 16 8 18	170 98 86* 165 98 84 25 8 20	188 104 85 185 103 91 22 8 14	193 107 87 200 108 97 21 6 19	200 115 104 200 115 104 28 7 6	210 118 110 210 118 110 28 11 7
				n = 6	n = 6	n = 3	n = 2
46. Woche	146* 89 64 143 93 65 14 10 8	152* 97 83* 150 98 88 12 5 14	159* 98 89* 159 98 88 14 8 15	173*102* 97* 168 103 99 15 9 16	181 104 101 173 108 102 16 8 16	192 107 101 195 108 100 16 6 22	195 110 116 195 110 116 21 14 16
				n = 5	n = 5	n = 3	n = 2
54. Woche	144* 92 58 143 90 58 7 10 8	157* 94* 80 155 93 94 8 10 13	170* 99 84* 172 98 84 11 11 13	174*103 90* 178 103 93 10 10 15	178 110 93 179 110 97 4 10 16	185 110 93 185 110 102 5 10 18	195 115 109 195 115 109 7 7 2

ERGOMETRIE, ERHOLUNGSPHASE - 6 PATIENTEN MIT MEPIINDOLOL-HYDROCHLOROTHAZIDKOMBINATIONSTHERAPIE (* $p < 0,05$)

Zeitpunkt	1 Min. nach			2 Min. nach			3 Min. nach			4 Min. nach			5 Min. nach			6 Min. nach			MW	Med.	SA
	RRs	Rd	HF	RRs	Rd	HF	RRs	Rd	HF	RRs	Rd	HF	RRs	Rd	HF	RRs	Rd	HF			
Voruntersuchung	213	98	98	200	96	86	184	96	82	178	94	81	174	95	78	163	94	78	MW		
	213	103	93	200	98	84	175	98	72	173	93	73	173	95	67	163	93	70	Med.		
	25	15	18	23	15	22	23	15	18	21	16	17	22	15	17	17	16	16	SA		
14. Woche	192*	100	82	183	98	78	172*	95	75	168	91	71	158*	88	69	148	88	72	MW		
	195	100	82	175	98	77	165	95	73	161	90	72	153	90	69	150	90	72	Med.		
	25	14	12	31	13	12	32	10	14	26	8	12	18	11	12	17	11	11	SA		
21. Woche	172*	93	81	168*	92	76	163*	88	72	157*	88	71	152*	85	70	143*	84	69	MW		
	165	88	81	155	88	73	155	88	69	145	88	68	145	85	67	135	83	66	Med.		
	26	16	12	25	15	12	26	13	12	27	13	12	19	10	13	20	10	12	SA		
28. Woche	170*	96	80*	169*	92	72	165*	89	69	153*	86	67	150*	84	67	150	85	68	MW		
	165	91	82	163	88	65	160	83	68	155	83	62	150	83	64	152	83	67	Med.		
	28	17	13	28	15	12	24	12	12	18	14	14	14	10	11	17	8	10	SA		
34. Woche	170*	94	78*	163*	90	70	157*	89	67	148*	88	66	144*	86	67	140*	84	71	MW		
	170	95	74	165	93	69	160	90	67	149	88	65	143	88	65	140	88	70	Med.		
	14	15	12	14	14	11	14	10	11	9	12	12	7	10	11	6	8	8	SA		
40. Woche	168*	94	82	167	92	74	162	90	72	152	84*	71	146*	86	69	141	84	67	MW		
	175	98	83	170	93	71	163	90	66	152	83	68	143	83	66	140	84	61	Med.		
	26	8	13	27	7	13	25	9	14	24	10	12	22	7	11	19	8	12	SA		
46. Woche	172*	93	88	167*	90	81	163	89	77	160	86	76	155	87	74	148	85	75	MW		
	170	94	86	170	90	76	165	90	76	158	84	75	148	88	73	145	83	72	Med.		
	12	7	11	14	6	9	16	15	8	17	7	11	20	6	11	15	8	11	SA		
54. Woche	175*	97	80	172*	95	73	163*	94	70	155*	90	68	155*	88	68	148*	88	70	MW		
	175	95	81	165	93	70	165	93	64	150	90	68	152	85	68	148	88	73	Med.		
	10	12	12	17	8	10	16	8	11	16	9	10	14	10	9	8	8	11	SA		

STOFFWECHSELPARAMETER - 9 PATIENTEN MIT MEPIINDOLTHERAPIE (* p<0,05)

Zeit- punkt	Körper- gewicht (kg)	Gesamt- Cholest. mg/dl	Trigly- zeride mg/dl	LDL-CH mg/dl	HDL-CH mg/dl	Harnsäure mg/dl	Blutzucker mg/dl	
Vor- unter- suchung	78,2 79,0 9,4	228 232 34	132 115 48	162 165 30	41 41 9	4,9 4,4 6,9	97 94 16	Mittelwert Median Standardabweichung
14. Woche	78,0 79,0 10,4	235 231 34	129 149 37	163 158 35	42 37 16	5,2 5,1 0,8	97 94 12	Mittelwert Median Standardabweichung
21. Woche	78,6 79,0 10,4	233 228 20	130 130 53	164 163 18	42 38 12	5,6 5,6 1,2	97 96 12	Mittelwert Median Standardabweichung
28. Woche	78,6 78,0 9,9	232 231 30	151 135 70	163 158 25	39 40 14	6,1* 6,3 0,9	97 97 10	Mittelwert Median Standardabweichung
34. Woche	79,4 (n=8) 78,0 10,3	238 230 24	155 127 55	167 162 19	40 38 12	6,2* 6,1 0,7	97 96 10	Mittelwert Median Standardabweichung
40. Woche	76,0 (n=8) 76,5 10,2	238 230 35	164* 140 76	167 164 24	39 37 7	6,3* 6,3 1,1	100 100 13	Mittelwert Median Standardabweichung
46. Woche	79,9 (n=8) 79,0 10,5	241 239 36	163 128 92	169 173 20	39 35 10	6,4* 6,8 1,1	100 99 10	Mittelwert Median Standardabweichung
54. Woche	80,3 (n=8) 79,0 9,9	246 245 24	160 145 66	174 174 27	40 37 9	6,6* 6,9 1,1	92 95 11	Mittelwert Median Standardabweichung

STOFFWECHSELPARAMETER BEI 4 PATIENTEN MIT MEDINDOL-1-HYDROCHLORITHIAZIDKOMBINATIONSTHERAPIE

Zeitpunkt	Körpergewicht (kg)	Gesamtcholester. mg/dl	Triglyzeride mg/dl	LDL-CH mg/dl	HDL-CH mg/dl	Harnsäure mg/dl	Blutzucker mg/dl	
Voruntersuchung	73,0 (n=3) 77,0 9,6	215 201 34	151 131 37	135 119 28	50 48 17	5,1 5,5 1,7	124 93 53	Mittelwert Median Standardabweichung
14. Woche	74,3 74,5 6,6	216 193 31	178 179 46	134 117 28	46 32 18	5,7 5,3 0,6	123 90 43	Mittelwert Median Standardabweichung
21. Woche	72,0 (n=3) 74,0 4,4	226 (n=3) 223 28	143 (n=3) 138 16	144 (n=3) 154 21	42 (n=3) 39 8	5,1 (n=3) 5,8 1,4	115 (n=3) 85 52	Mittelwert Median Standardabweichung
28. Woche	75,0 75,5 5,5	219 209 21	177 150 51	143 127 21	40 34 10	6,5 5,9 0,9	119 86 45	Mittelwert Median Standardabweichung
34. Woche	73,5 74,5 4,5	229 210 34	170 163 24	153 144 31	42 43 13	6,7 6,5 1,5	118 104 30	Mittelwert Median Standardabweichung
40. Woche	74,3 (n=3) 75,0 5,0	234 221 27	202 180 62	161 154 18	31 31 7	6,6 6,5 1,4	116 96 33	Mittelwert Median Standardabweichung
46. Woche	75,0 (n=3) 76,0 6,0	240 240 10	219 188 80	150 158 22	47 42 15	7,2 7,0 1,1	111 97 30	Mittelwert Median Standardabweichung
54. Woche	75,3 (n=3) 78,0 9,5	238 246 17	201 168 86	155 154 19	45 46 9	6,9 6,5 0,9	120 98 31	Mittelwert Median Standardabweichung

DANKSAGUNG

Für seine Anregung und freundliche Unterstützung dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. med. W. Schwartzkopff besonders danken.

Mein Dank gilt weiterhin den Kollegen der Fett- und Stoffwechselambulanz, Herrn Dr. Luley für die gekonnte Einführung in die Geheimnisse der Datenverarbeitung, Herrn Dr. Calder, der große Vorarbeit bei der Erhebung der Daten leistete sowie Herrn Weiss für seine vielfältige Hilfe.

Nicht zuletzt möchte ich auch meinen Freunden, Gesine Zeller, Dietrich Bremer und Hubert Topp, danken, die über viele gemeinsame Studien-, Berufs- und Lebensjahre mein Denken, Handeln und Wissen entscheidend beeinflussten.

Abschließend möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern der Ambulanz - u. a. Frau Ahmed, Frau Wegner, Frau Reif sowie Herrn Schmidt - danken, ohne deren engagierte Hilfe und freundliche Zusammenarbeit, diese Langzeituntersuchung nicht zu bewältigen gewesen wäre.

LEBENS LAUF

23.7.1951	geboren in Tuttlingen, Baden-Württemberg Eltern: Ernst Martin und Alice Martin, geb. Ulrich
1958 - 1962	Besuch der Grundschule Tuttlingen
1962 - 1970	Math. Nat. Gymnasium Tuttlingen
Juni 1970	Abitur am Gymnasium Tuttlingen
SS 1971	Aufnahme des Medizinstudiums an der Freien Universität Berlin
September 1974	Physikum an der Freien Universität Berlin
Oktober 1979	Medizinisches Staatsexamen an der Freien Universität Berlin
April 1975 bis Juni 1980	Teilzeitbeschäftigung als Pflegehelfer auf der Intensivstation des Krankenhauses Am Urban
Juni 1980 bis Dez. 1981	Medizinalassistentenzeit Innere Medizin Martin-Luther-Krankenhaus Chirurgie Krankenhaus Wilmersdorf Neurologie Klinikum Steglitz
Dez. 1981	Approbation
Seit Juli 1982	Wissenschaftlicher Assistent an der Ab- teilung Innere Medizin und Poliklinik Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin

